Entalkylierungen
mit Hilfe von Aluminiumbromid.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der

Philosophischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt von

Walther Loewe

aus Bonn.

Druck von H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1936.

Referent:

Professor Dr. phil. Dr. ing. e. h. Paul Pfeiffer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter!

Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Bonn auf Anregung von Herrn Prof. Dr. phil. Dr. ing. e. h. Paul Pfeiffer ausgeführt.

Ich danke meinem verehrten Lehrer für das rege Interesse und die Unterstützung, die er mir stets zuteil werden ließ, herzlichst.

Inhaltsverzeichnis.

A. Theoretischer Teil — Seite

Spaltung von phenolischen Aethern 7
Spaltung von Methoxyverbindungen und analogen Substanzen 12
Spaltung von Methylenäthern 15
Spaltungsversuche von N-Methylverbindungen . . 18

B. Methodisches 19

C. Experimenteller Teil

I. Benzophenonderivate

1. Darstellung und Spaltung von o-Methoxy-diphenylketon 22
2. Darstellung und Spaltung von m-Methoxy-diphenylketon 23
3. Darstellung und Spaltung von p-Methoxy-diphenylketon 25
4. Darstellung und Spaltung von p-Aethoxy-diphenylketon 26
5. Darstellung und Spaltungsversuch von p-Monomethylamino-diphenylketon 27
6. Darstellung und Spaltungsversuch von p-Dimethylamino-diphenylketon 28
7. Darstellung und Spaltung von p-Methoxy-p'-dimethylamino-diphenylketon 29

II. Säuren

1. Spaltung von Anissäure 31
2. Darstellung und Spaltung von p-Methoxy-phenylessigsäure 31
3. Darstellung und Spaltung von p-Methoxy-hydrozimtsäure 33
4. Spaltung von Piperonylsäure 34
5. Darstellung und Spaltung von 3,4-Methylendioxyphenylessigsäure 34

6. Darstellung und Spaltungsversuch von Methylendihydrokaffeesäure 36
7. Spaltungsversuch der Piperhydronsäure 38

III. Piperidide
1. Darstellung und Spaltung des Piperidids der Piperonylsäure 39
2. Darstellung und Spaltungsversuch von Methylenkaffeesäure-piperidid 42
3. Darstellung und Spaltungsversuch von Tetrahydropiperin 44
4. Darstellung und Spaltungsversuch von Piperin . . 47

IV. Alkaloide
1. Versuch der Spaltung von Kaffein 48
2. Darstellung und Spaltungsversuch von Hydrohydrastinin 49
3. Spaltung von Papaverin 51
4. Spaltung von Hydrochinin 52

V. Sonstige Verbindungen
1. Spaltung von Piperonal 53
2. Darstellung und Spaltung von 1-Methoxy-2,4-dinitronaphthalin 54
3. Darstellung und Spaltungsversuch von 2-Naphthylphenyläther 55
4. Darstellung und Spaltungsversuch von 2-Naphthylallyläther 56

A. Theoretischer Teil.

Spaltung von phenolischen Aethern.

Es gibt eine außerordentlich große Anzahl von Spaltungsmethoden für aromatische Aether. Um einen Überblick zu bekommen, sollen die gebräuchlichsten Spaltungsarten zusammengestellt werden.

Als unwirksamste Mittel erweisen sich hier die Alkalien. So wird z. B. Anisol bei 15stündigem Erhitzen mit der doppelten Menge Aetzkali und der vierfachen Menge Alkohol auf 180°—200° nur zu 11,6%, Phenetol nur zu 20% in Phenol gespalten.[1]) Andere Aether werden sogar erst beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd verseift; so ist z. B. eine Spaltung von Anethol erst durch 24-stündiges Schmelzen mit Aetzkali bei 200°—230° möglich.[2]) Mehrwertige Aether sind meist viel weniger resistent gegenüber Alkalien, wenn auch in den meisten Fällen nur eine partielle Spaltung eintritt. So konnte Bouveault[3]) Veratrol durch Erhitzen mit alkoholischem Kali im Autoclaven auf 190°—200° in Guajacol verwandeln.

Ist aber die Methoxylgruppe durch saure Substituenten (wie z. B. Nitrogruppen) aufgelockert, so tritt die Entmethylierung außerordentlich leicht ein. Trinitroanisol läßt sich durch kurzes Erwärmen mit alkoholischem Kali, ja sogar schon mit wässrigem Ammoniak in Pikrinsäure überführen.[4]) Derartig durch Nitrogruppen aufgelockerte Phenoläther wie z. B. o-Nitroanisol, 2,4-Dinitroanisol werden sogar schon durch Pyridin oder Piperidin in die entsprechenden Phenole zerlegt.[5])

Außer den Alkalien wirken bei manchen Phenoläthern auch die Alkalimetalle entmethylierend. Erhitzt man nämlich Phenetol

[1]) Störmer und Kahlert, B. **34** 1812.
[2]) Ladenburg, A. Suppl. **8** 88.
[3]) Bouveault, Bull. (3) **19** 75 (1898).
[4]) Cahours, A. **69** 237. Salkowski, A. **174** 259.
[5]) Robert Sidney Cahn, J. Chem. Soc. London **1931** 1121.

mit Natrium auf 100°, so erhält man neben etwas Aethylen und Aethan Phenol in guter Ausbeute.[1])

Eine erheblich größere Wirksamkeit haben die Säuren. Von den 3 gebräuchlichen Halogenwasserstoffsäuren ist die Salzsäure die am mildesten wirkende. Dies rührt daher, daß erstens die Aether in rauchender Salzsäure schlecht löslich sind, und daß zweitens die Chlorwasserstoffkonzentration relativ gering ist. Jedoch ist die Salzsäure schon viel wirksamer als die vorher erwähnten Alkalien. Wird doch beispielsweise Trianisylbenzol schon bei 6—8 stündigem Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 160° gespalten.[2])

Dank ihrer milden Wirkung lassen sich sogar Methylenäther sauber mit Chlorwasserstoffsäure in die entsprechenden o-Dioxyverbindungen zerlegen. Piperonylsäure braucht man z. B. nur mit verdünnter Salzsäure auf 170° zu erhitzen, um eine Spaltung herbeizuführen.[3]) Haben die zu entmethylierenden Substanzen basische Gruppen, so ist die Spaltung infolge der nun größeren Löslichkeit sehr erleichtert. Phenetidin kann man schon durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure am Rückfluß in p-Aminophenol überführen.[4]) Es ist so verständlich, daß salzsaure Salze von Aminen, wie z. B. Anilinhydrochlorid viel stärker wirksam als freie Chlorwasserstoffsäure sind.[5]) Hier genügt meistens schon halbstündiges Schmelzen bei 200°.

Konzentrierte Bromwasserstoffsäure steht in der Wirkung zwischen Salzsäure und Jodwasserstoffsäure.[6]) So konnte o-Methoxybenzophenon durch 1½ stündiges Kochen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure restlos in o-Oxybenzophenon übergeführt werden, während mit Salzsäure unter den gleichen Bedingungen keine Einwirkung festzustellen war.[7])

Durch Kochen mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure lassen sich alle Aether mit Ausnahme von rein aromatischen Aethern, wie z. B. Diphenylaether, spalten.[8]) Methylendioxygruppen können

[1]) Paul Schorigin, B. **57** 1627; **56** 176.
[2]) Schneider und Seebach, B. **54** 2301.
[3]) Fittig und Remsen, A. **168** 94.
[4]) Franzen und Schmidt, J. pr. (2) **96** 8.
[5]) Klemenc, B. **49** 1371.
[6]) Liebermann, B. **42** 1928.
[7]) Störmer, B. **41** 321.
[8]) Hoffmeister, B. **3** 747.

von Jodwasserstoffsäure wohl gespalten werden, es treten aber Nebenreaktionen ein. Durch starke Säuren wird Methylenjodid abgespalten, das dann sofort zu Formaldehyd hydrolysiert wird. Arbeitet man mit Schwefelsäure, so läßt sich dieser durch Phloroglucin abfangen.[1]) Bei Anwendung von Jodwasserstoffsäure und den meisten anderen Säuren bildet aber der Formaldehyd mit den gleichzeitig entstandenen phenolischen Hydroxylgruppen dunkel gefärbte hochpolymere Kondensationsprodukte. Mit Jodwasserstoffsäure werden bekanntlich sämtliche quantitativen Bestimmungen von Methoxygruppen, Aethoxygruppen usw. nach Zeisel durchgeführt. Störend ist hierbei nur, daß an Stickstoff gebundene Methylgruppen ebenfalls abgespalten werden, wenn auch schwieriger.[2])

Schwefelsäure wirkt ebenfalls Aether spaltend, aber viel schwächer als selbst Bromwasserstoffsäure. Alizarin-dimethyläther läßt sich z. B. mit Schwefelsäure von 60° Bé. partiell entmethylieren; es wird zuerst das 1-ständige Methyl abgespalten. Nimmt man dagegen Bromwasserstoffsäure, so kann man diese Zwischenstufe überhaupt nicht fassen; man erhält sofort Alizarin.[3])

Salpetersäure wirkt auch verseifend, nur ist sie meistens nicht brauchbar, da zu viele Nebenreaktionen eintreten. (Nitrierungen und Oxydationen.)

Nach Thoms und Dranzburg[4]) entsteht aus Dihydroanethol durch Einwirkung von Salpetersäure Dinitropropylphenol neben Anissäure und verschiedenen anderen nitrierten und oxydierten Substanzen.

Eine prinzipiell vollkommen andere Verseifungsmethode ist die Hydrierung von Aethern. Viele Benzyl-aryläther z. B. Phenylbenzyläther lassen sich bei Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren mit Wasserstoff reduzieren. Aus Phenylbenzyläther erhält man Phenol und Toluol.[5])

Wieder ein anderes Entmethylierungsmittel ist Phosphoroxychlorid. Es ist nur für Spezialfälle benutzt worden. Anger

---

[1]) Tollens, Weber und Clowes, A. **239** 316; B. **32** 2841.
[2]) Goldschmidt, M. **27** 849; Kirpal, B. **41** 819.
[3]) Graebe, A. **349** 211.
[4]) Thoms und Dranzburg, B. **44** 2125.
[5]) E. Merck, D. R. P. 407487 (1924).

und Dupuis[1]) erhielten aus Guajacol mit Phosphoroxychlorid in Pyridin Brenzkatechin und Chlormethyl.

Bekannt ist ferner die ätherspaltende Eigenschaft der Grignardverbindungen. Erhitzt man Methylmagnesiumjodid mit Phenoläthern, so werden diese in die freien Phenole und die korrespondierenden Kohlenwasserstoffe zerlegt.[2]) Es sei hier folgendes Beispiel angeführt:

$$C_6H_5OCH_3 + CH_3MgJ = C_6H_5OMgJ + C_2H_6$$
$$C_6H_5OMgJ + HOH = C_6H_5OH + MgJ(OH)$$

Man hat auch die spaltende Wirkung verschiedener Metall- und Metalloid-halogenide untersucht und dabei recht interessante Resultate erhalten. Man fand, daß Tellurtetrachlorid nur Substitutionsprodukte gibt, aber nicht ätherspaltend wirkt.[3])

Bortrifluorid gibt mit aliphathischen Aethern Ester und wirkt so zerlegend. Zinntetrachlorid zerlegt einige Methoxyverbindungen bestimmter Konstitution unter Abspaltung von Chlormethyl. So erhielt Pfeiffer[4]) aus Alizarindimethyläther durch Erwärmen mit Zinntetrachlorid in Benzol Alizarin-2-monomethyläther. Sehr bekannt ist die „verseifende" Wirkung von Aluminiumchlorid. Als erste machten Gattermann u. Hartmann[5]) auf diese Eigenschaft des Aluminiumchlorids aufmerksam, indem sie Phenoläther durch Verbacken mit Aluminiumchlorid zerlegten. Diese Spaltungsart ist dann später noch von sehr vielen Autoren beschrieben worden. Man kann auf diese Weise auch partielle Entmethylierungen durchführen, wenn man die Reaktion durch Zusatz von Benzol oder dergl. mildert. So erhält man aus Brenzkatechin-diäthyläther durch Erwärmen mit Aluminiumchlorid und Benzol Guäthol.[6])

[1]) Anger und Dupuis, Compt. rend. **144** 1151 (1908).
[2]) H. Simonis und P. Remmert, B. **47** 269. E. Spaeth, B. **47** 766.
[3]) Gilbert T. Morgan und H. D. K. Drew, J. ch. Soc. **127** 2307 und Gilbert T. Morgan und R. E. Kellett, J. ch. Soc. **1926** 1080.
[4]) P. Pfeiffer, A. **398** 140.
[5]) Gattermann und Hartmann, B. **25** 3531.
[6]) Auwers und Rietz, B. **40** 3514.

Nimmt man nun an Stelle des Aluminiumchlorids Aluminiumbromid, so hat man wegen der leichten Löslichkeit dieses Reagenzes in Benzol den großen Vorteil, mit homogenen Lösungen arbeiten zu können, während man beim Chlorid in den allermeisten Fällen ein heterogenes System hat.

Als erste stellten Pfeiffer und Haack[1]) Untersuchungen über die Einwirkung von Aluminiumbromid auf methoxylhaltige Substanzen an, und fanden hierbei, daß sich primär eine Anlagerungsverbindung bildet, die dann beim Erwärmen in eine Substitutionsverbindung übergeht unter gleichzeitiger Abspaltung von Brommethyl. Die Reaktion wurde wie folgt formuliert:

$$\text{Ar-O-CH}_3 + \text{AlBr}_3 \longrightarrow \text{Ar-O-CH}_3 \overset{\cdot\cdot\text{AlBr}_3}{\longrightarrow}$$
$$\longrightarrow \text{Ar-O-AlBr}_2\ (+\ \text{CH}_3\text{Br}) \longrightarrow +\ \text{HOH} \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{Ar-O-H}\ \ (+\ \text{Al(OH)Br}_2)$$

Mosettig und Burger[2]) führten nun, auf der Pfeiffer'schen Arbeit fußend, als erste die Aufspaltung eines Methylenäthers mit Aluminiumbromid durch. Sie arbeiteten mit Nitrobenzol als Lösungsmittel und konnten so bei Temperaturen von 0^0 – $+20^0$ Methylenäther zerlegen, während Methoxygruppen unter diesen Bedingungen noch intakt blieben. Pfeiffer und Ochiai[3]) führten dann diese Umsetzung in Benzol aus und fanden neben der Bestätigung obiger Arbeit, daß am Stickstoff sitzende Methylgruppen von Aluminiumbromid nicht angegriffen werden. Sie untersuchten allerdings nur ein einziges Beispiel. (Piperonal).

Die Aufspaltung der Methylendioxygruppe ist sehr wichtig, weil diese Gruppe in sehr vielen Naturstoffen vorkommt.

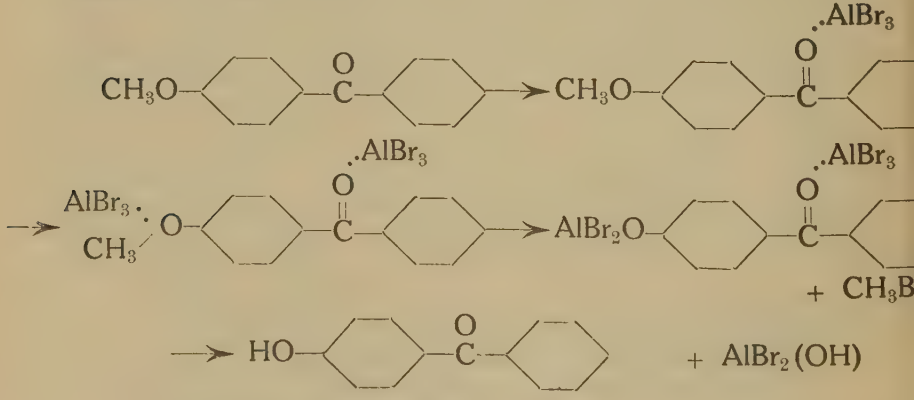
Die Zerlegung war bisher meistens sehr schwierig und nur in relativ wenigen Fällen befriedigend durchzuführen gewesen. Eine sehr gute Zusammenstellung der bisher gebräuchlich gewesenen Spaltungsmethoden für Methylenäther geben Späth und Quietensky.[4]) Der Zweck vorliegender Arbeit bestand darin,

[1]) P. Pfeiffer und Haack, A. **460** 156.
[2]) Mosettig und Burger, J. am. Soc. **53** 2988. (1930).
[3]) P. Pfeiffer und Ochiai, J. pr. **136** 125.
[4]) E. Späth und H. Quietensky, B. **60** 1882.

die von Pfeiffer und Haack, Mosettig und Burger sowie von Pfeiffer und Ochiai aufgefundene Spaltungsmethode von Methoxy- und Methylendioxyverbindungen und die neue Unterscheidungsmöglichkeit von O-Methyl- und N-Methylverbindungen an verschiedenen Beispielen zu erproben und vor allen Dingen die Grenzen der Methode festzulegen.

Spaltung von Methoxyverbindungen und analogen Substanzen.

Es wurden zuerst die Monomethyläther des Benzophenons untersucht. Hierbei stellte sich heraus, daß die Entmethylierung in keinem Falle Schwierigkeiten bereitete, einerlei ob die Methoxygruppe sich in ortho, meta oder para Stellung befand. Ich erhielt in allen drei Fällen ganz ausgezeichnete Ausbeuten an Oxykörpern, bei der Spaltung des ortho- und para-Derivates betrug die Ausbeute sogar etwa 95%. Die Stellung des Substituenten hat also zum mindesten in diesem Falle keinerlei Einfluß auf die Spaltbarkeit. Bei allen diesen Umsetzungen muß stets mit einem Überschuß an Aluminiumbromid gearbeitet werden, in diesen Fällen mit mindestens zwei Molen, da ja, wie Pfeiffer und Haack[1]) gezeigt haben, das erste Mol Aluminiumbromid an die Ketogruppe angelagert wird und erst das zweite Mol spaltend wirkt.



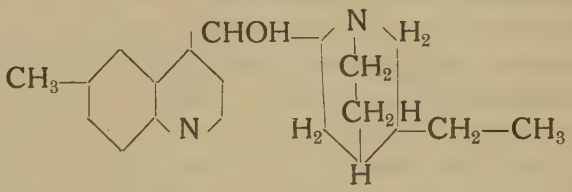
[1]) P. Pfeiffer und Haack, A. **460** 156.

Ganz entsprechend dem Verhalten der Methoxyketone lassen sich auch, wie an verschiedenen Beispielen gezeigt werden konnte, methoxylhaltige Karbonsäuren ohne jede Schwierigkeit spalten, wenn man mit mehr als 3 Molen Aluminiumbromid arbeitet. Das erste Mol wird voraussichtlich auch hier durch die Karbonylgruppe verbraucht, das zweite reagiert mit der Hydroxylgruppe und erst das dritte Mol lagert sich an die Methoxylgruppe an und bedingt deren Spaltung. Die Spaltung wurde bei der Anissäure, der p-Methoxy-phenylessigsäure und der p-Methoxy-hydrozimtsäure durchgeführt. Es stellte sich dabei heraus, daß die Spaltbarkeit durch zunehmende Länge der Seitenkette erschwert wird. So erhielt ich aus Anissäure die entsprechende p-Oxybenzoesäure in praktisch 100%iger Ausbeute. Aus p-Methoxy-phenylessigsäure erhielt ich außer p-Oxy-phenylessigsäure auch etwas Ausgangsprodukt wieder zurück. Wurde nun p-Methoxy-hydrozimtsäure mit Aluminiumbromid, und zwar wie üblich in Benzollösung, behandelt, so ging die Spaltung zur p-Hydrocumarsäure nur spurenweise von statten, die Hauptmenge des Reaktionsproduktes erwies sich als unverändertes Ausgangsmaterial. Wurde aber im letzten Falle die Reaktionstemperatur durch Anwendung von Toluol als Lösungsmittel erhöht, so trat auch hier Spaltung ein. Die Ausbeute betrug allerdings nur 72% d. Th. Daß hierbei die organische Substanz zu einem erheblichen Teil weitgehend zerstört wurde, ist nicht weiter verwunderlich, wenn man an die destruktiven Eigenschaften des Aluminiumbromids denkt. Leider ist das Bromid in dieser Richtung bis heute nur sehr wenig untersucht worden, während über die Eigenschaften des Chlorids außerordentlich viele Untersuchungen vorliegen. Über die destruktiven Eigenschaften des Aluminiumbromids liegt meines Wissens bis jetzt nur eine Arbeit von Wertyporoch und Sagel[1]) vor, die die Einwirkung von Aluminiumbromid auf Benzol untersucht haben. Sie konnten aus dem Reaktionsprodukt folgende Verbindungen isolieren: Cyclohexan, Phenylcyclohexan, Diphenyl, o-Diphenylcyclohexan, Phenol, Phenylcyclohexanol, Phenylcyclohexandiol. Ein sehr großer Teil des erhaltenen Materials ließ sich aber nicht in seine Bestandteile zerlegen, er blieb harzig und ölig.

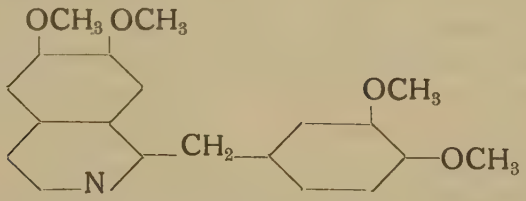
[1]) Eugen Wertyporoch und Sagel, B. **66** 1306.

Es wurde nun die Einwirkung von Aluminiumbromid auf 1-Methoxy-2,4-dinitro-naphthalin untersucht. Neben sehr viel harzigem Produkt entstand das gesuchte 2,4-Dinitro-1-naphthol. In diesem Falle durfte nicht mit Alkali aufgearbeitet werden, da der Dinitronaphtholäther schon mit wässrigem Alkali fast momentan zerlegt wird, also, bedingt durch die Wirkung der beiden Nitrogruppen, einen esterartigen und nicht einen ätherartigen Charakter hat. Um die Aluminiumbromid Spaltungsmethode auch in der Alkaloidreihe zu erproben, wurde nunmehr das Verhalten von Hydrochinin und Papaverin gegen Aluminiumbromid studiert.

Hydrochinin wurde durch Aluminiumbromid mit 83%iger Ausbeute, also recht glatt, in Hydrocupreïn übergeführt.



Papaverin gab mit Aluminiumbromid in benzolischer Lösung mit 93%iger Ausbeute eine Verbindung, die nur noch eine Methoxygruppe enthielt.



Vielleicht gelingt es durch Anwendung eines höhersiedenden Lösungsmittels, wie z. B. von Toluol, Papaverin in das methylfreie Papaverolin zu überführen, da Oberlin[1]) durch Verbacken von Papaverin mit Aluminiumchlorid bei 170°—175° in der Tat Papaverolin erhielt. Über die Stellung des Methoxyls in unserem Entmethylierungsprodukt läßt sich nichts aussagen. Außer Methoxygruppen lassen sich durch Aluminiumbromid auch Aethoxygruppen zerlegen.

[1]) Oberlin, Ber. pharm. Ges. **265** 266.

So erhielt ich aus p-Aethoxybenzophenon mit Aluminiumbromid in 80%iger Ausbeute das zu Grunde liegende p-Oxybenzophenon.

Rein aromatische Aether scheinen aber gegen Aluminiumbromid beständig zu sein. So konnte der 2-Naphthyl-Phenyläther unter den von mir stets eingehaltenen Bedingungen mit Aluminiumbromid nicht zerlegt werden.

Leider findet das Aluminiumbromid-Verfahren zur Spaltung der Methoxy- und Aethoxyverbindungen dann seine Grenze, wenn Aethylenlücken im Molekül vorhanden sind. Es treten dann in derartigem Maße Kondensationen mit dem Lösungsmittel Benzol ein, daß in vielen Fällen das Gewicht der Reaktionsprodukte das des Ausgangsmaterials erheblich übertrifft. Es ist so auch verständlich, daß die Spaltung des 2-Naphthylallyläthers ebenfalls kein brauchbares Resultat gab.

Spaltung von Methylenäthern.

Die Aufspaltung von Methylendioxyverbindungen läßt sich meist glatt durchführen, geht aber nicht mit so guten Ausbeuten vor sich wie die Entmethylierung. Das liegt in der Hauptsache daran, daß allem Anschein nach das abgespaltene Methylenbromid Kondensationsprodukte mit dem Ausgangsstoff gibt (Friedel-Crafts Reaktion). Daß das Methylenbromid nach Friedel-Crafts auf das Lösungsmittel Benzol einwirkt und so Veranlassung zur Entstehung von Anthracen gibt, haben bereits Pfeiffer und Ochiai gezeigt.

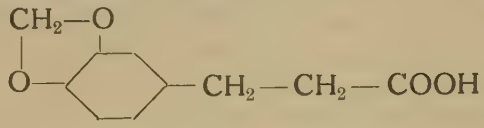
Es wurde nun zuerst die Spaltung von Piperonal durchgeführt und in 66%iger Ausbeute Protokatechualdehyd erhalten. Es konnte also nicht nur die Untersuchung von Pfeiffer und Ochiai bestätigt, sondern auch die Ausbeute um 17% verbessert werden.

Aus Piperonylsäure wurde in etwa 94%iger Ausbeute Protocatechusäure isoliert.

Bei der Entmethylenierung der Homopiperonylsäure (Methylendioxy-phenylessigsäure) ging die Menge der erhaltenen Dioxy-

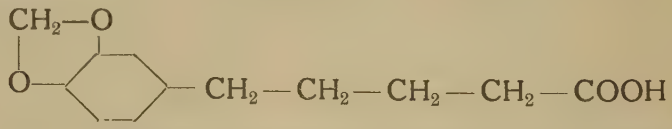
säure schon erheblich zurück. Es wurden hier nur noch 62% d. Th. erhalten.

Methylendioxy-hydrozimtsäure konnte nicht mehr in Hydrokaffeesäure übergeführt werden.



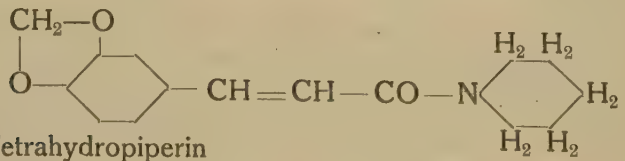
Es wurden zwar Produkte erhalten, die die gleichen Farbreaktionen wie Hydrokaffeesäure gaben, diese selbst aber konnte nicht isoliert werden. Da die Methylenhydrokaffeesäure, auch in gut gereinigter Form mit Schwefelsäure eine rote Halochromie gibt, muß man annehmen, daß die Schwefelsäure dehydrierend wirkt. Denn das Auftreten von Halochromie setzt das Vorhandensein von Aethylenlücken voraus. Wahrscheinlich findet nun auch durch Aluminiumbromid eine Dehydrierung statt, worauf dann Polymerisationen einsetzen. So wird es verständlich, daß keine Hydrokaffeesäure nachzuweisen war.

Daß auch bei der Einwirkung von Aluminiumbromid auf Piperhydronsäure

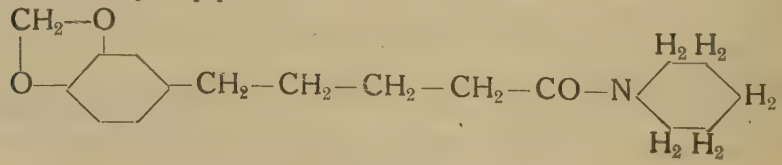


kein positives Ergebnis zu erzielen war, bedarf nun keiner weiteren Erklärung.

Die Piperidide obiger Säuren, nämlich Methylenkaffeesäurepiperidid

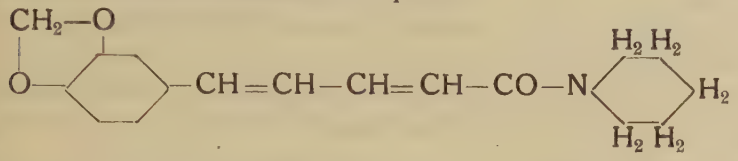


und Tetrahydropiperin



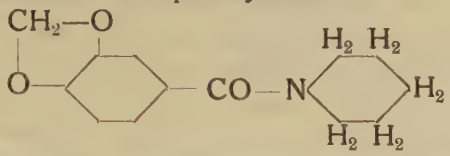
schließen sich in ihrem Verhalten gegen Aluminiumbromid dem der Säuren selbst an. Die gesuchten Entmethylenierungsprodukte ließen sich auch hier nicht isolieren.

Auch das Pfefferalkaloid Piperin



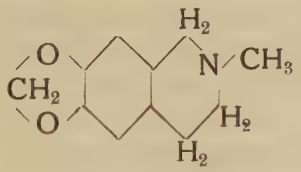
gab nur Verharzungsprodukte.

Das Piperidid der Piperonylsäure



verhielt sich aber, wie zu erwarten war, wieder ganz normal. Es ließ sich sehr reines Dioxybenzoesäurepiperidid vom Schmelzpunkte 186,5° isolieren, allerdings nur mit einer Ausbeute von 32% der Theorie. Lange Seitenketten wirken also bei unseren Entmethylenierungsversuchen sehr störend. Interessant ist hierbei ein gewisser Gegensatz zwischen Methoxy- und Methylendioxyverbindungen. So gelang die Entmethylierung der Methoxy-hydrozimtsäure ohne Schwierigkeiten, während sich die entsprechende Methylendioxy-hydrozimtsäure nicht in den Grundkörper entmethylenieren ließ.

Bei der Spaltung des Hydrohydrastinins



scheinen ebenfalls Nebenreaktionen einzusetzen.

Wenn sich auch hier die Aufarbeitung der Reaktionsmasse durch den amphoteren Charakter des Spaltungsprodukts und seine lästige Abtrennung vom Aluminiumhydroxyd sehr schwierig gestaltet, so hätte sich doch wenigstens das Entmethylenierungsprodukt in Form seines Dimethyläthers fassen lassen müssen, was aber nicht der Fall war.

Spaltungsversuche von N-Methylverbindungen.

Bekanntlich kann man mit Hilfe von Jodwasserstoff sowohl Methoxy- wie Methylaminoverbindungen zerlegen. Im Aluminiumbromid hat man nun ein Spaltungsmittel, welches selektiv wirkt und nur Methoxy- nicht aber Methylaminoverbindungen spaltet. Daß Methylaminoverbindungen widerstandsfähig sind, haben zuerst Pfeiffer und Ochiai an einem Spezialfall, dem Dimethylanilin gezeigt. Ich habe diese Versuche erweitert und vor allem auch eine Verbindung, die sowohl Methylamino- wie auch Methoxygruppen enthielt, in den Kreis der Untersuchung gezogen.

Zunächst stellte sich heraus, daß der Grad der Methylierung ohne Einfluß auf das Verhalten gegen Aluminiumbromid ist. Denn sowohl p-Monomethylamino-benzophenon, wie auch p-Dimethylamino-benzophenon werden durch Aluminiumbromid nicht entmethyliert.

Läßt man nun p-Methoxy-p'-dimethylamino-benzophenon mit Aluminiumbromid reagieren, so wird zwar die Methoxygruppe entmethyliert, die Dimethylaminogruppe aber bleibt unverändert, ein Resultat, das vom präparativen Standpunkt aus recht wertvoll ist. Es läßt sich so p-Oxy-p'-Dimethylamino-benzophenon isolieren.

Nach alledem ist es begreiflich, daß Kaffeïn, welches 3 $CH_3N<$ Gruppen enthält, gegen Aluminiumbromid durchaus widerstandsfähig ist, und daß beim Papaverin und Hydrochinin die stickstoffhaltigen Ringe nicht aufgespalten werden. Die Ursache für das verschiedenartige Verhalten von Methoxy- und Methylaminogruppen gegen Aluminiumbromid ist darin zu sehen, daß Aluminiumbromid große Affinität zum Methoxylsauerstoff besitzt, nicht aber zum Stickstoff der Methylaminogruppe. Primäre Anlagerung von Aluminiumbromid an den zu entmethylierenden Rest des Substrats ist aber nach Pfeiffer und Haack[1]) die notwendige Voraussetzung für die sekundäre Abspaltung von Methylbromid.

[1]) P. Pfeiffer und Haack, A. **460** 156.

B. Methodisches.

Die Umsetzungen wurden nach zwei verschiedenen Methoden ausgeführt.

Bei sämtlichen einfach gebauten Verbindungen wie z. B. den Benzophenonderivaten erwies sich die erste als vollkommen ausreichend, während bei empfindlicheren Substanzen ausschließlich die zweite zur Anwendung kam.

1) Eine nicht abgewogene Menge Aluminiumbromid wurde in thiophenfreiem Benzol gelöst, sodaß eine ca. 20%ige Lösung entstand. Da diese jedoch nicht haltbar ist und sich unter Ausscheidung eines schwarzen Öls zersetzt, wurde vor jeder Umsetzung der Gehalt an Aluminiumbromid durch Titration mit Silbernitrat und Thiosulfat nach Volhard ermittelt. Die Genauigkeit dieser Bestimmung ist nicht allzugroß, da unter Umständen freier Bromwasserstoff vorhanden sein kann, reicht jedoch vollkommen aus, da stets mit mindestens $^1/_2$ Mole Überschuß an Aluminiumbromid gearbeitet wurde.

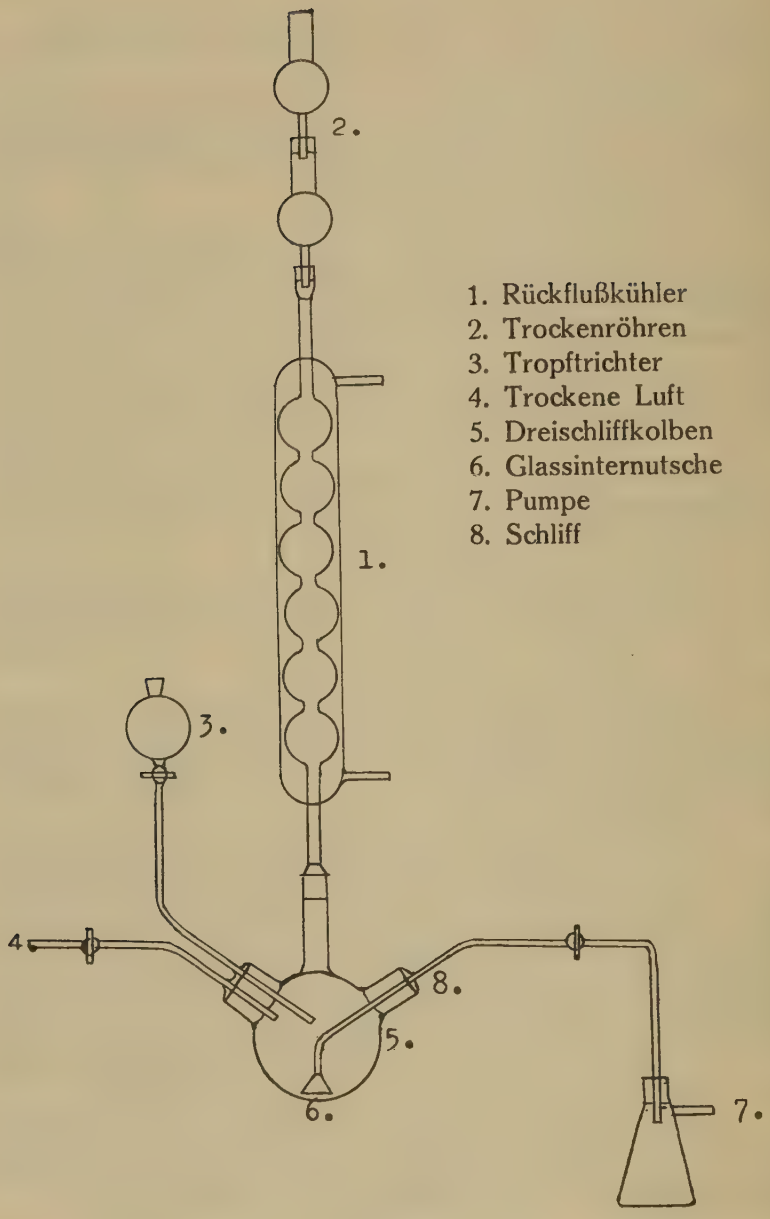
Eine abgewogene Menge Substanz wurde in einem mit einem Rückflußkühler versehenen, tubulierten Schliffkölbchen in Benzol gelöst und dann mit der berechneten Menge obiger Aluminiumbromidlösung versetzt und erhitzt.

2) Es erwies sich als notwendig, das Benzol (für Molekulargewichtsbestimmungen) noch weiter zu reinigen. Es wurde dies nach der von Pfeiffer und Haack[1]) angegebenen Vorschrift durchgeführt.

Zwei Liter Benzol wurden mit 100 gr Aluminiumchlorid zehn Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann abdestilliert. Dann wurde mit der gleichen Menge frischen Aluminiumchlorids weitere 5 Stdn. erhitzt, wiederum abdestilliert und zur Entfernung des gelösten Chlorwasserstoffs mehrmals mit starker Natronlauge ausgeschüttelt. Das Benzol wurde nun mehrere Tage über festem Natriumhydroxyd stehen gelassen, über Aetznatronpastillen destilliert und über Natrium aufbewahrt.

Die abgebildete Apparatur wurde vor jeder Umsetzung durch mehrstündiges Durchleiten eines mit Phosphorpentoxyd getrockneten Luft- oder Stickstoffstromes getrocknet.

[1]) P. Pfeiffer und Haack, A. **460** 156.



1. Rückflußkühler
2. Trockenröhren
3. Tropftrichter
4. Trockene Luft
5. Dreischliffkolben
6. Glassinternutsche
7. Pumpe
8. Schliff

In Kolben 5 wurde eine abgewogene Menge Aluminiumbromid eingefüllt, Schliff 8 durch einen Schliffstopfen verschlossen, durch Tropftrichter 3 Benzol zugegeben und nach völliger Lösung des Aluminiumbromids, ebenfalls durch Tropftrichter 3, die benzolische Lösung der organischen Komponente zutropfen gelassen. Durch Rohr 4 wurde während der ganzen Zeit ein trockener Gasstrom geleitet. Nach einigen Minuten wurde der Stopfen von Schliff 8 entfernt, schnell Nutsche 6 eingesetzt, das Lösungsmittel abgesaugt, durch Trichter 3 frisches Benzol zum Waschen zugegeben, Einleitungsrohr 4 geschlossen und der Kolben erhitzt.

Bei Niederschlägen, die sich fest an den Wänden festsetzen sowie bei Ölen wurde nicht durch Nutsche 6 abgesaugt, sondern durch ein passendes, unten zu einer Spitze ausgezogenes Glasrohr. Die Schliffe wurden stets mit Graphit geschmiert.

C. Experimenteller Teil.

I. Benzophenonderivate.

1. Darstellung und Spaltung von o-Methoxydiphenylketon.

Darstellung des Ketons.

36 gr Salizylaldehyd[1]) wurden nach und nach mit 75 ccm Dimethylsulfat und 300 ccm siedender 8%iger Natronlauge unter Turbinieren versetzt. Der nach dem Erkalten ausgeschiedene Methyläther wurde mit Aether aufgenommen, die ätherische Lösung sorgfältig mit zweifach normaler Natronlauge geschüttelt, getrocknet und der Aether abgedampft. Schmelzpunkt = 35°, Siedepunkt = 243°–244°.

Zuerst wurde, wie Stoermer[2]) angibt, eine Grignardlösung von 37 gr Brombenzol und 5,73 gr Magnesium in 40 ccm Aether mit einer Lösung von 32 gr Methylsalicylaldehyd in 40 ccm Aether versetzt. Es erwies sich jedoch als notwendig, einen vierfachen Überschuß an Grignardlösung zu nehmen. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Die Masse wurde mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, der Aether abgehoben und, nach dem Waschen mit konzentrierter Sodalösung und Wasser, abgedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde 2 Stunden mit Bisulfitlauge geschüttelt, dann mit Aether verdünnt, und die ausgeschiedene Bisulfitverbindung des Aldehyds abfiltriert. Aus dem Filtrat wurden die unter 180° siedenden Anteile abdestilliert und der Rückstand mit wenig Aether angerührt. Das entstandene 2-Methoxy-benzhydrol blieb zum größten Teil ungelöst und wurde abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde durch vorsichtiges Eindampfen noch eine kleine Menge der Verbindung gewonnen. Schmelzpunkt = 141°. 34 gr Rohprodukt des 2-Methoxy-benzhydrols wurden mit 67 gr Kaliumbichromat, 55 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 315 ccm Wasser so lange unter heftigem Rühren bei Wasserbadtemperatur oxydiert, bis die organische Substanz völlig ölig geworden war.

[1]) A. Katschalowski und St. v. Kostanecki, B. **37** 2347.
[2]) R. Stoermer und E. Friderici, B. **41** 332.

Dann wurde mit Aether aufgenommen, der Aether abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von fester Substanz ging das Keton bei 189° und 14 mm Druck über. In der Literatur ist der Siedepunkt mit 210°/27 mm angegeben. Es wurde durch eine zweite Vakuumdestillation gereinigt und erstarrte nach dem Einstellen in eine Kältemischung. Farblose kristallinische Masse vom Schmelzpunkt 36°.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,8223 gr o-Methoxy-diphenylketon wurden mit 3,1 gr Aluminiumbromid (3 Mole) in 27 ccm Benzol 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit Salzsäure zersetzt, die benzolische Schicht abgehoben und die wässerige ausgeäthert. Die ätherisch-benzolische Schicht wurde mit zweifach normaler Natronlauge ausgeschüttelt. Der alkalische Auszug wurde sofort in Salzsäure fließen gelassen und die saure Lösung dann ausgeäthert. Da das Produkt, das nach dem Verdampfen des Aethers zurückgeblieben war, wahrscheinlich infolge geringer Verunreinigungen nicht erstarrte, wurde es als Öl ausgewogen. Es waren 0,738 gr = 96% der Theorie. Identifiziert wurde das o-Oxy-diphenylketon durch sein Phenylhydrazon. Das Öl wurde mit der gleichen Gewichtsmenge Phenylhydrazin solange auf 150° erhitzt, bis kein Wasser mehr entwich. Dann wurde mit Alkohol angerührt, erhitzt und das Phenylhydrazon auskristallisieren gelassen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol wurden gelbe Kristalle vom Schmelzpunkte 153,5° erhalten. In der Literatur[1]) ist der Schmelzpunkt mit 155° angegeben. Die Kristalle sind in kaltem Alkohol mäßig löslich, in heißem gut, jedoch ist ihre Lösungsgeschwindigkeit gering.

2. Darstellung und Spaltung von m-Methoxy-diphenylketon.

Darstellung des Ketons.

15 gr m-Oxybenzoesäure[2]) wurden in Natronlauge (12 gr NaOH in 120 ccm H_2O) gelöst. Dann wurden unter Turbinieren

[1]) P. Cohn, M. **17** 109 **1898.**
[2]) C. Graebe, A. **340** 211.

15 ccm Dimethylsulfat zugegeben. Nach dreiviertelstündigem Rühren wurde noch eine weitere Viertelstunde am Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von weiteren 4,5 gr Ätznatron wurde solange erwärmt, bis der Ester verseift war. Dann wurde angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt = 106°. Aus 12 gr dieser Methoxybenzoesäure wurden mit 66 ccm Thionylchlorid das entsprechende Säurechlorid dargestellt[1]). Dieses wurde in 50 ccm Benzol gelöst und mit 12,5 gr Aluminiumchlorid versetzt. Nach beendigter Reaktion wurde mit Eis zersetzt und nach Zufügung von 3 ccm rauchender Salzsäure mit Wasserdampf abgeblasen. Der Rückstand wurde mit Äther ausgezogen und mehrmals mit verdünnter Natronlauge gewaschen; dann wurde, nach dem Trocknen mit Chlorcalcium der Äther verdampft und das zurückgebliebene ölige Produkt im Vakuum destilliert. Die Fraktion von 206°—210°/19 mm wurde aufgefangen. Nach einer zweiten Destillation dieses Anteils ging das Produkt jetzt konstant bei 189°/11 mm über. Nach mehrtägigem Stehen erstarrte das gelbe Öl. Die Kristalle wurden auf Ton abgepreßt und hatten dann einen Schmelzpunkt von 36°—38°. In der Literatur ist der Schmelzpunkt mit 37° angegeben.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

Eine Lösung von 2,6 gr Aluminiumbromid (2 Mole) in 20 ccm Benzol wurde mit einer Lösung von 1,024 gr Keton in 15 ccm Benzol versetzt. Es entstand kein Niederschlag. Dann wurde das Reaktionsgemisch 2 Stdn. am Rückfluß erhitzt, wobei etwas Bromwasserstoff entwich, und nach dem Abkühlen mit Eis und Salzsäure zersetzt. Nach dem Abheben der benzolischen Schicht wurde ausgeäthert und darauf der benzolisch-ätherische Auszug mit zweifach normaler Natronlauge ausgeschüttelt. Der alkalische Auszug wurde sofort in Salzsäure fließen gelassen und die saure Lösung dann ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieb ein Öl zurück, das bald erstarrte. Es wurden 0,835 gr Rohprodukt vom Schmelzpunkt 114°—115,5° = 88% der Th. erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt des m-Oxy-benzophenons bei 116°. In der Literatur wird der Schmelzpunkt des m-Oxy-benzophenons mit 116° angegeben.

[1]) Ullmann, Goldberg, B. **35** 2814.

Dieses war also entstanden. Die zur Spaltung benutzte Probe des m-Methoxy-benzophenos war sorgfältig fraktioniert, aber noch nicht erstarrt.

3. Darstellung und Spaltung von p-Methoxy-diphenylketon.

Darstellung des Ketons.

14 gr Anisol wurden mit 18 gr Benzoylchlorid, 25 ccm Schwefelkohlenstoff und 24 gr Aluminiumchlorid nach Friedel-Crafts zur Reaktion gebracht. Nach beendigter Reaktion wurde eingedampft, mit Eis zersetzt, Salzsäure zugefügt und der restliche Schwefelkohlenstoff sowie die in geringer Menge entstandene Benzoesäure mit Wasserdampf abgetrieben. Das zurückgebliebene rohe Keton wurde zuerst aus Methanol und dann aus Aether umkristallisiert. Farblose Kristalle mit schwach bräunlichem Schimmer vom Schmelzpunkt 61°. Ausbeute = 55%.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,75 gr des oben beschriebenen Ketons wurden in 25 ccm Benzol gelöst und eine Lösung von 2,85 gr (3 Mole) Aluminiumbromid in 25 ccm Benzol zugefügt. Dann wurde 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure zersetzt. Die benzolische Schicht wurde abgehoben und dann die wässerige Schicht ausgeäthert. Die vereinigten benzolisch-ätherischen Auszüge wurden mehrfach mit zweifach normaler Natronlauge ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung des Reaktionsproduktes wurde mit Salzsäure angesäuert und dann erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte p-Oxy-diphenylketon aus. Es wurden 0,668 gr = 95 % d. Th. Rohketon vom Schmelzpunkt 133° erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin und verdünntem Methanol bildete das gesuchte Entmethylierungsprodukt farblose Blättchen von phenolischem Geruch mit dem Schmelzpunkte 134°. In der Literatur ist für p-Oxy-diphenylketon der gleiche Schmelzpunkt angegeben. Ein Mischschmelzpunkt mit diesem ergab keine Depression.

4. Darstellung und Spaltung von p-Aethoxy-diphenylketon.

Darstellung des Ketons.

42 ccm Phenetol, 38,6 ccm Benzoylchlorid wurden nach Friedel-Crafts in 200 ccm Schwefelkohlenstoff mit 70 gr Aluminiumchlorid zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Schwefelkohlenstoff abgegossen, und der Rückstand unter äußerer Kühlung mit Wasser zersetzt. Dann wurde ausgeäthert, mit verdünnter Natronlauge gewaschen, mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und der Aether abgedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde durch zweimalige Vakuumdestillation gereinigt. Siedepunkt = 206°-207°/12 mm. Das reine Keton bildete eine farblose kristallinische Masse vom Schmelzpunkte 47°. Gattermann, Ehrhardt und Maisch[1]) geben den Schmelzpunkt mit 38°-39° an, C. Torrès y Gonzalès[2]) dagegen mit 47°-48°.

0,1097 gr ergaben 0,3219 gr CO_2 und 0,0650 gr H_2O.a)
0,1004 gr „ 0,2921 gr CO_2 „ 0,0593 gr H_2O.b)

$C_{15}H_{14}O_2$ . . . gefunden: a) 80,03% C u. 6,63% H
b) 79,35% C u. 6,61% H

berechnet: 79,64% C u. 6,24% H

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,863 gr obigen Ketons wurden in 36 ccm Benzol mit 3,05 gr Aluminiumbromid (3 Mole) 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Beim Zusatz des Aluminiumbromids entstand zuerst ein gelber Niederschlag, der sich aber nach Zusatz der ganzen Menge wieder auflöste. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure zersetzt, und wie bei den vorigen Umsetzungen aufgearbeitet. Nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol wurden 0,6 gr p-Oxy-diphenylketon vom Schmelzpunkte 133° erhalten, das sind 80 % d. Th. Ein Mischschmelzpunkt mit p-Oxy-diphenylketon ergab keine Depression. Die gewünschte Entäthylierung war also eingetreten.

[1]) B. **22** 1130; B. **23** 1206.
[2]) Bull. Soc. chim. de France, (4) **37** 1591—1596, **1925.**

5. Darstellung und Spaltungversuch von p-Monomethylamino-diphenylketon.

Darstellung des Aminodiphenylketons.

40 gr Phtalanil (aus Phtalsäureanhydrid und Anilin) wurden mit 27 gr Benzoylchlorid und etwas Zinkchlorid im Ölbad auf 180° erhitzt.[1]) Die Temperatur wurde solange auf 180° gehalten, bis kein Chlorwasserstoff mehr entwich. Dazu waren ca. 6 Stdn. nötig. Nach dem Erkalten wurde das so entstandene Phtalid des p-Amino-diphenylketons zweimal aus Eisessig umkristallisiert. Schmelzpunkt = 183°. Dieses Phtalid wurde dann durch mehrstündiges Kochen mit 5 Molen 10%igem alkoholischem Kali verseift, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit ca. 300 ccm Wasser versetzt.

Das p-Amino-diphenylketon schied sich aus und wurde aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Es bildete schöne goldgelbe Nadeln vom Schmelzpunkte 124°. Die Ausbeute betrug 66% d. Th.

Methylierung des Amino-diphenylketons.

1 gr obigen Ketons wurden mit 1 gr p-Toluolsulfochlorid in drei bis vier ccm Pyridin 2½ Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Sulfamid abfiltriert. Das Rohprodukt wurde in sehr verdünnter heißer Kalilauge gelöst, filtriert und mit Salzsäure wieder ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren bildete das Sulfamid farblose Kristalle vom Schmelzpunkte 184°.

1,3 gr obigen rohen Sulfamids (Schmelzpunkt = 182°) wurden in sehr wenig mehr als der theoretischen Menge Kalilauge gelöst und mit 1½ gr Dimethylsulfat versetzt; das Ganze wurde 2 Stdn. geschüttelt. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert, mit heißer verdünnter Kalilauge gewaschen und zuerst aus Methanol, dann aus Benzol/Ligroin umkristallisiert. Es bildete farblose Kristalle vom Schmelzpunkte 119°.

Nach dieser Methode verlief die Methylierung jedoch stets mit ziemlich schlechter Ausbeute, da der größte Teil des angewandten Sulfamids unverändert blieb.

Eine bessere Ausbeute wurde nach folgender Methode erhalten. Das Sulfamid wurde in Methanol gelöst, mit Dimethylsul-

[1]) Döbner, A. **210** 267.

fat versetzt und in der Siedehitze 50%ige Kalilauge zutropfen gelassen. Der Alkohol wurde dann bis zur beginnenden Kristallisation abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wurde wie oben mit Kalilauge gewaschen und dann umkristallisiert.

1 gr Methyltoluolsulfamid wurde in 15 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, gelinde auf dem Wasserbade erhitzt und die Lösung nach dem Erkalten vorsichtig mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Durch Neutralisation mit Ammoniak wurde das Monomethylaminodiphenylketon erhalten. Umkristallisiert wurde aus niedrig siedendem Ligroin. Es bildete gelbe Nadeln vom Schmelzpunkte 111°, war gut löslich in Alkohol und Benzol, schwer in Ligroin.

5,059 mg ergaben 14,725 mg CO_2 u. 2,840 mg H_2O
0,033 gr „ 1,92 ccm N_2; t=22°, p=744 mm.
$C_{14}H_{13}ON$ berechnet: 79,62% C; 6,21% H; 6,63% N.
gefunden: 79,37% C; 6,28% H; 6,60% N.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,8934 gr Keton wurden mit 3,39 gr Aluminiumbromid (3 Mole) in 70 ccm Benzol 4½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit Natronlauge zersetzt, und so stark alkalisch gemacht, daß alles Aluminiumhydroxyd wieder in Lösung ging. Die benzolische Schicht wurde abgehoben, die alkalische ausgeäthert und beide Auszüge vereinigt. Darauf wurde der größte Teil des Benzols abgedampft, dann Ligroin zugegeben und auskristallisieren gelassen. Aus der Mutterlauge wurde durch Eindampfen noch etwas Substanz gewonnen. Es wurden 0,877 gr unverändertes, nur etwas verfärbtes Ausgangsprodukt zurückerhalten. Ein Mischschmelzpunkt mit diesem ergab ebenfalls keine Depression. Eine Spaltung war also nicht eingetreten.

6. Darstellung und Spaltungsversuch von p-Dimethylamino-diphenylketon.[1])

Darstellung des Ketons.

88 gr Benzanilid wurden mit 176 gr Dimethylanilin versetzt; die Mischung wurde solange auf dem Wasserbade erhitzt, bis

[1]) D. R. P. 41751.

die Masse homogen geworden war, dann abgekühlt und unter starkem Rühren und äußerer Kühlung langsam mit 88 gr Phosphoroxychlorid versetzt. Die Temperatur durfte hierbei nicht über 120° steigen. Nach dem Nachlassen der Reaktion wurde noch 6 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, dann in heißer verdünnter Salzsäure gelöst, filtriert und alkalisch gemacht. Das überschüssige Dimethylanilin und Anilin wurden mit Wasserdampf abgetrieben; das zurückgebliebene Keton wurde aus verdünnter Salzsäure umgelöst und dann aus Methanol umkristallisiert. Es bildete farblose Kristalle vom Schmelzpunkte 91°.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,77 gr Keton wurden mit 2,8 gr Aluminiumbromid (3 Mole) in 45 ccm Benzol 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Zuerst entstand ein roter Niederschlag. Dann ballte sich dieser zu einem erst roten, dann tiefrotbraunen Öl zusammen, während die anfangs rote Lösung immer gelblicher wurde. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser zersetzt, stark alkalisch gemacht, die benzolische Schicht abgehoben und eingedampft. Nach dem Umkristallisieren wurden 0,61 gr reines Ausgangsprodukt vom Schmelzpunkte 91° zurückerhalten. Ein Mischschmelzpunkt mit diesem ergab keine Depression. Die Dimethylaminogruppe war also nicht angegriffen worden.

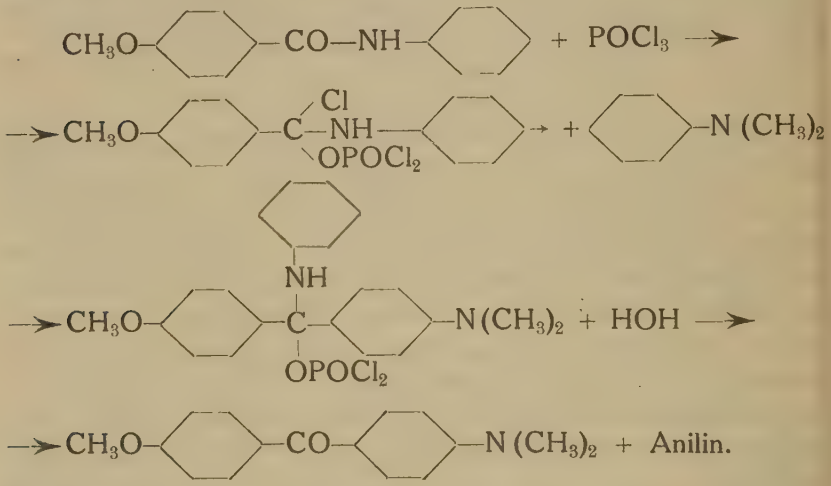
7. Darstellung und Spaltung von p-Methoxy-p'-dimethylamino-diphenylketon.[1])

Darstellung des Ketons.

60 gr Anisanilid (dargestellt aus Anisoylchlorid und Anilin) wurden mit 180 gr Dimethylanilin auf dem Wasserbade erhitzt und dann unter den gleichen Bedingungen wie bei der Darstellung des p-Dimethylamino-diphenylketons mit 102 gr Phosphoroxychlorid versetzt. Nach 10stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde in analoger Weise aufgearbeitet. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol wurden grünliche Kristalle vom Schmelzpunkte 132,5° erhalten. Die grüne Farbe der Kristalle ließ sich aber nicht durch mehrfaches Umkristallisieren entfernen,

[1]) D. R. P. 295495.

wohl aber durch Reinigung der Verbindung über ihr Oxim. Das Keton wurde in Alkohol gelöst, mit der berechneten Menge Hydroxylaminhydrochlorid und Bariumkarbonat versetzt und 6 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Dann wurde heiß abfiltriert, der Rückstand mit heißem Alkohol ausgewaschen und das Filtrat eingeengt. Beim Erkalten kristallisierte das Oxim aus. Dieses wurde abfiltriert und durch Erhitzen mit starker Salzsäure wieder zum Keton verseift.



Das reine Keton wurde in einer Ausbeute von 53% erhalten.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,99 gr Keton wurden in 20 ccm Benzol gelöst und eine Lösung von 3,15 gr Aluminiumbromid (3 Mole) in 25 ccm Benzol zugefügt. Die Lösung wurde sofort rot, später setzte sich ein rotes Öl ab. Während des 4 stündigen Kochens wurde das Öl zäh-fest und die Lösung hellgelb. Die benzolische Schicht wurde abgegossen und der zähe Rückstand mit zweifach normaler Natronlauge zersetzt, erhitzt und filtriert. Das braune Filtrat wurde mit Salzsäure ganz schwach angesäuert und das ausgeschiedene p-Oxy-p'-dimethylamino-diphenylketon abfiltriert. Es wurden 0,898 gr rohes Oxyketon vom Schmelzpunkte 198° erhalten, das sind 96% d. Th. Der Schmelzpunkt des aus verdünntem Alkohol umkristallisierten Produktes betrug 200°. In

der Literatur ist der Schmelzpunkt des p-Oxy-p'-dimethylaminodiphenylketons ebenfalls mit 199°—200° angegeben. Es bildete schwach bräunliche Blättchen. Es ist also die Methoxygruppe gespalten worden; die Dimethylaminogruppe aber blieb unverändert.

II. Säuren.

1. Spaltung von Anissäure.

0,792 gr im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 78° getrocknete Anissäure wurden in der Wärme in 35 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 4,86 gr Aluminiumbromid in 30 ccm Benzol (3½ Mole) versetzt. Es fiel zuerst kein Niederschlag aus, jedoch schieden sich nach ca. halbstündigem Kochen farblose Flocken ab. Nachdem im ganzen 4½ Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt worden war, wurde mit starker Salzsäure zersetzt, ausgeäthert, dem Aether mit zweifach normaler Natronlauge die Säure entzogen, dieser Auszug wieder angesäuert und ausgeäthert. Es wurden so 0,732 gr farbloser Kristalle vom Schmelzpunkte 205°—207° erhalten. Nach einmaligem Umkristallisieren zeigten diese einen Schmelzpunkt von 210°. In der Literatur wird der Schmelzpunkt von p-Oxy-benzoesäure mit 212° angegeben. Ein Mischschmelzpunkt mit dieser ergab keine Depression. Das gesuchte Entmethylierungsprodukt war also entstanden. Theoretisch hätten 0,719 gr Oxysäure erhalten werden müssen. Die Ausbeute ist also praktisch 100%ig.

2. Darstellung und Spaltung von p-Methoxyphenylessigsäure.

Darstellung der Methoxyphenylessigsäure.

100 gr Phenylessigsäure[1]) wurden in 400 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, und dann unter Kühlung ein Gemisch von 100 ccm Schwefelsäure und 36 ccm Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,52 eingerührt. Nach 24 Stdn. wurde auf 2 kg Eis gegossen, der Niederschlag abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Die Orthoverbindung blieb in der Mutterlauge.

[1]) W. Borsche, B. **42** 3596.

50 gr p-Nitro-phenylessigsäure wurden in 250 ccm einer 12,5%igen wässerigen Lösung von Ammoniak eingetragen[1]) und dann die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt, wobei die Temperatur durch Kühlung stets unter 50° gehalten wurde. Nachdem nun der Überschuß von Ammoniak und Schwefelwasserstoff durch Kochen entfernt und vom Schwefel abfiltriert worden war, wurde wenig Eisessig zugegeben. Der erneut ausgefallene Schwefel wurde wiederum abfiltriert, und das Filtrat dann mit Eisessig schwach angesäuert. Die so erhaltene Aminosäure wurde abfiltriert und zur völligen Reinigung vom beigemengten Schwefel aus Wasser umkristallisiert.

16 gr Aminosäure[2]) wurden in verdünnter Schwefelsäure (14½ ccm H_2SO_4 + 75 ccm H_2O) gelöst, ca. 9 gr Natriumnitrit, in 30 ccm Wasser gelöst, zugegeben und das Ganze auf siedendem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und das Filtrat mit Aether ausgeschüttelt. Um die Säure von noch anhaftenden Nitroverbindungen zu trennen, wurde in Salzsäure aufgelöst, die Lösung mit Zinn erwärmt, verdünnt, das Zinn mit Schwefelwasserstoff ausgefällt und das Filtrat durch Eindampfen konzentriert. Der größte Teil der Oxysäure kristallisierte aus und wurde abfiltriert, dem Filtrat wurde der Rest durch Ausäthern entzogen. Zur weiteren Reinigung wurde die Säure in möglichst wenig wäßrigem Ammoniak gelöst, durch Zugabe von Bleiacetatlösung das Bleisalz gefällt, aus diesem mit Schwefelwasserstoff wieder die freie Säure isoliert. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser lag ihr Schmelzpunkt bei 198°.

3,2 gr p-Oxy-phenylessigsäure wurden in verdünnter Natronlauge (2,1 gr NaOH + 19 ccm H_2O) gelöst und 3,3 ccm Dimethylsulfat zugegeben. Nun wurde 15 Minuten stark geschüttelt, bis zum Sieden erhitzt und sofort weitere 0,84 gr Aetznatron zugegeben. Dann wurde 6 Stdn. am Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten durch Ansäuern die freie Methoxysäure gewonnen. Sie wurde ebenfalls aus Wasser umkristallisiert und hatte einen Schmelzpunkt von 85°.

[1]) Organic Syntheses, Coll. Vol. 1 (New York 1932) S. **44.**
[2]) Salkowsky, B. **12** 1438.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,582 gr p-Methoxy-phenylessigsäure wurden in 10 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 3,75 gr Aluminiumbromid (4 Mole) in 30 ccm Benzol versetzt. Dann wurde 4 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt und das Reaktionsprodukt wie beim vorigen Versuch (Anissäure) aufgearbeitet. Es wurden 0,542 gr einer Verbindung erhalten, die bei 65° zu sintern begann und bei 110°—123° schmolz. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol hatte die Substanz einen Schmelzpunkt von 145°—148°. Ein Mischschmelzpunkt mit p-Oxy-phenylessigsäure ergab keine Depression. Diese war also entstanden.

3. Darstellung und Spaltung von p-Methoxyhydrozimtsäure.

Darstellung der Methoxysäure.

50 gr Anisaldehyd[1]) wurden mit 122 gr Essigsäureäthylester durch 12,2 gr Natriumdraht kondensiert und die Mischung dann 1 Std. sich selbst überlassen. Darauf wurde eine methylalkoholische Lösung von 51 gr Aetznatron zugegeben und der Alkohol größtenteils abdestilliert. Die zurückgebliebene Lösung wurde mit ca. 2 kg 2½%igem Natriumamalgam reduziert. Die so erhaltene Säure wurde aus Wasser umkristallisiert und zeigte einen Schmelzpunkt von 103°.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

Erster Versuch:

3,84 gr Aluminiumbromid (4 Mole) wurden in 30 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0,647 gr, bei 80°/14 mm über Phosphorpentoxyd getrockneter, Methoxy-hydrozimtsäure in 40 ccm Benzol versetzt. Es entstand kein Niederschlag. Nach 4stündigem Erhitzen wurde mit Eis und Salzsäure zersetzt und aufgearbeitet. Es wurden 0,624 gr einer farblosen kristallinen Substanz erhalten, die bei 85°—90° schmolz. Durch Umkristallisieren aus Wasser wurde das Ausgangsprodukt mit einem Schmelzpunkte von 103° wieder zurückerhalten. Durch Extraktion mit wenig Wasser wurde jedoch auch etwas p-Hydrocumarsäure gewonnen.

[1]) Barger und Walpole, Soc. **95**, 1723.

Zweiter Versuch:

4,0 gr Aluminiumbromid (4 Mole) wurden in 45 ccm Toluol gelöst und mit einer Lösung von 0,671 gr Säure in 60 ccm Toluol versetzt. Die Lösung färbte sich gelb, nach einiger Zeit setzte sich ein braunes Öl ab, das sich jedoch beim Erhitzen wieder löste. Dann wurde 4 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich die Lösung bräunlich grün färbte. Nach dem Abkühlen wurde dann wie im ersten Versuch zersetzt und aufgearbeitet. Die hierbei erhaltene Toluol-ätherische Lösung war tiefrot gefärbt, der alkalische Auszug dagegen fast farblos. Es wurden so 0,479 gr Rohprodukt mit einem Schmelzpunkt von 111°—121° erhalten, das sind 72% d. Th. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Toluol wurden farblose federartige Kristalle vom Schmelzpunkte 127°—129° gewonnen. Der Schmelzpunkt der p-Hydrocumarsäure liegt bei 128°—130°; diese war also entstanden.

4. Spaltung von Piperonylsäure.

0,405 gr Piperonylsäure (Darstellung siehe bei der Gewinnung des Piperidids der Piperonylsäure Seite 39) wurden in 90 ccm siedendem Benzol gelöst und dann eine Lösung von 2,94 gr Aluminiumbromid (4½ Mole) in 23 ccm Benzol zufließen gelassen. Es entstand ein farbloser Niederschlag, der mit der Lösung zusammen 4 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt wurde. Die Aufarbeitung geschah wie bei den vorhergehenden Versuchen. Es wurden 0,354 gr Säure vom Schmelzpunkte 188°—190° erhalten, das sind 94% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle schmolz die Säure bei 195°—196°. Ein Mischschmelzpunkt mit Protocatechusäure vom Schmelzpunkte 196° ergab keine Depression. Diese war also entstanden.

5. Darstellung und Spaltung von 3,4-Methylendioxy-phenylessigsäure.

Darstellung der 3,4-Methylendioxy-phenylessigsäure.

15 gr Piperonal[1]), 18 gr Hippursäure und 7,5 gr entwässertes Natriumacetat wurden fein gepulvert, innig gemischt und

[1]) Kropp und Decker, B. **42** 1184.

mit 30 ccm Acetanhydrid unter öfterem Umrühren erhitzt. Nach $1^1/_4$ Stdn. wurde Alkohol zugegeben, gekühlt und vom Ungelösten abfiltriert. Die so erhaltenen gelben Kristalle wurden zweimal mit Wasser ausgekocht, dann das Wasser abgesaugt und der Filterrückstand mit Alkohol und Aether gewaschen. Der Schmelzpunkt des Azlaktons lag bei 195°—196°. In der Literatur wird der Schmelzpunkt mit 197° angegeben.

21 gr des Azlaktons[1]) wurden 5 Stdn. mit 110 ccm 10%iger Natronlauge zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in die Lösung Schwefeldioxyd bis zur Sättigung eingeleitet. Die ausgeschiedene Benzoesäure wurde abfiltriert und das Filtrat zur Zerstörung der Bisulfitverbindung der entstandenen Piperonylbrenztraubensäure mit überschüssiger rauchender Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Piperonylbrenztraubensäure, die roh bei 200° unter Zersetzung schmolz, abfiltriert, in Natronlauge gelöst und unter Kühlung mit einer Kältemischung mit 100 ccm 10%igem Wasserstoffperoxyd[2]) versetzt. Die Reaktionsflüssigkeit blieb 24 Stdn. bei gewöhnlicher Temperatur stehen und wurde dann mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene gelbe Verbindung wurde abfiltriert und zuerst aus Benzol-Ligroin fraktioniert umkristallisiert. Das saure Filtrat wurde ausgeäthert, der Auszug eingedampft und der Rückstand wie oben gereinigt. Die aus Benzol-Ligroin erhaltenen Produkte wurden dann gemeinsam aus Wasser umkristallisiert, wobei die Verunreinigungen zum Teil als schwerlösliches Öl zurückblieben. Die reine Säure bildete feine, farblose Kristallblättchen vom Schmelzpunkte 127°-128°. Aus Benzol kristallisierte die Säure in langen Nadeln.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,548 gr der Methylendioxy-phenylessigsäure wurden in 30 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 2,84 gr Aluminiumbromid (3½ Mole) in 20 ccm Benzol versetzt. Es fiel sofort ein gelber Niederschlag aus. Die Lösung wurde abgesaugt, der Kolbenrückstand mit 20 ccm Benzol gewaschen und dieser benzol-feucht 5 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Zu

[1]) Buck und Perkin, Soc. **125** 1680.

[2]) Mauthner, A. **370** 375.

Beginn des Erhitzens entwich Bromwasserstoff. Nach dem Erkalten wurde mit wenig starker Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Der ätherische Auszug hinterließ beim Eindunsten ein graubraunes Öl, das später zu Kristallen erstarrte. Es wurden 0,316 gr Reaktionsprodukt erhalten = 62,5 % d. Th. Das Rohprodukt wurde mehrmals aus Eisessig/Benzol umkristallisiert. Die reine Dioxy-phenylessigsäure bildete farblose Blättchen vom Schmelzpunkte 128°. In der Literatur ist der Schmelzpunkt dieser Säure mit 127° angegeben. Sie löste sich leicht in Wasser und gab mit Ferrichloridlösung eine intensiv grüne Färbung. Ein Mischschmelzpunkt mit Homopiperonylsäure ergab eine Depression von 20° (Schmelzlinie von 98°—105°).

4,599 mg ergaben 9,575 mg CO_2 und 2,000 mg H_2O

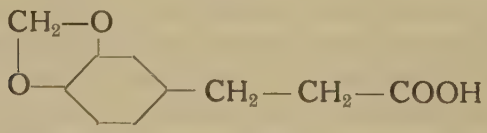
$C_8H_8O_4$ . . . gefunden: 56,78 % C; 4,86 % H.

berechnet: 57,12 % C; 4,80 % H.

Aus dem Mischschmelzpunkte sowie der Analyse ergibt sich, daß das gesuchte Entmethylenierungsprodukt entstanden war.

Aus der abgesaugten benzolischen Lösung wurden 0,408 gr eines nicht identifizierbaren Öls erhalten.

6. Darstellung und Spaltungsversuch von Methylen-Dihydrokaffeesäure.



Darstellung der Hydrosäure.

Methylenkaffeesäure (Darstellung siehe bei der Gewinnung des Piperidids der Methylenkaffeesäure Seite 42) wurde in wenig heißem Alkohol gelöst und mit einer starken alkoholischen Lösung von Aetzkali versetzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Kaliumsalz abfiltriert, mit Aether gewaschen und getrocknet. 4 gr dieses Kaliumsalzes wurden in wenig Wasser gelöst und mit Palladium auf Bariumsulfat[1]) als Katalysator hydriert. Theoretisch hätten 390 ccm Wasserstoff bei 0° = ca. 416 ccm

[1]) Houben-Weil, Band 2, S. 500.

bei + 15° aufgenommen werden müssen; in dreiviertel Stdn. wurden aber bei Zimmertemperatur ca. 520 ccm absorbiert. Die so erhaltene Methylen-dihydrokaffeesäure bildete farblose Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 84,5°—85° zeigten. In der Literatur wird der Schmelzpunkt dieser Säure mit 84°—85° angegeben. Sie gibt mit Schwefelsäure eine zuerst schwache, aber schnell kirschrot werdende Halochromie.

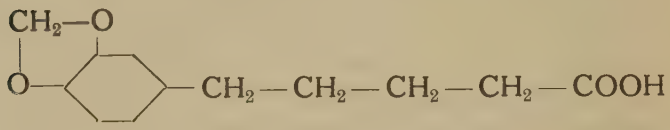
Einwirkung von Aluminiumbromid.

Zu einer Lösung von 3,65 gr Aluminiumbromid (3 Mole) in 25 ccm Benzol wurde eine Lösung von 0,883 gr obiger Säure gegeben. Es fiel sofort ein gelber Niederschlag aus. Dann wurde vom Niederschlage abgesaugt (Lösung A), wie üblich mit 25 ccm Benzol gewaschen und der Kolbenrückstand mit weiteren 25 ccm Benzol eine Std. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde unter äußerer Eiskühlung mit Eis- und Salzsäure zersetzt, die benzolische Schicht abgehoben und die saure nochmals mit Benzol ausgezogen. Nach dem Trocknen und darauffolgendem Abdampfen im Vakuum blieb ein grünliches Öl zurück, in dem schwach gefärbte Kristalle eingebettet waren. Diese wurden auf Ton abgepreßt. Bei 132°—137° sintern diese stark, sind aber erst bei 152° ganz geschmolzen. Ein Mischschmelzpunkt mit Hydrokaffeesäure vom Schmelzpunkte 139° ergab eine Depression von 18°. Die erhaltene Verbindung war auch viel schwerer in Wasser löslich als Hydrokaffeesäure. Ihre wässerige Lösung gab mit Ferrichloridlösung eine intensiv gelbgrünliche Färbung, nach Zusatz von Bicarbonatlösung schlug die Farbe nach grün um, mit Sodalösung nach rot. Hydrokaffeesäure gibt die gleichen Farbreaktionen, bei gleichen Substanzmengen jedoch viel intensiver. Aus der abgesaugten benzolischen Lösung A wurden nach dem Aufarbeiten und Eindampfen ebenfalls Kristalle erhalten, neben viel öligen Produkten. Die Kristalle gaben die gleichen Farbrektionen wie die aus dem Reaktionsprodukt erhaltenen, hatten auch den gleichen Schmelzpunkt. Es wurden jedoch auch hier nur sehr geringe Mengen erhalten. Das erhaltene Produkt scheint eine Verbindung zu sein, dem etwas Hydrokaffeesäure beigemengt ist.

Das aus der abgesaugten Lösung A erhaltene Öl erstarrte beim Behandeln mit Wasser zu farblosen Kristallnadeln vom Schmelzpunkte 23°—24°, die jedoch nicht weiter untersucht wurden.

Die für den Mischschmelzpunkt benötigte Hydrokaffeesäure wurde durch Hydrierung von Kaffeesäure gewonnen; diese selbst wurde aus Protocatechualdehyd durch Kondensation mit Malonsäure und Eisessig dargestellt.

7. Spaltungsversuch der Piperhydronsäure.

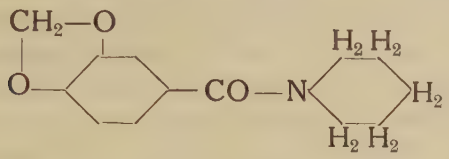


Zu 3,6 gr Aluminiumbromid (3 Mole), in 25 ccm Benzol gelöst, wurde eine Lösung von 0,98 gr Piperhydronsäure (siehe bei der Darstellung von Tetrahydropiperin Seite 44) in 45 ccm Benzol gegeben. Es entstand sofort ein gelber Niederschlag. Nach dem Absaugen wurde der Kolbenrückstand mit 25 ccm Benzol gewaschen und mit 35 ccm frischem Benzol 4 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Eis und Salzsäure zersetzt, die benzolische Schicht abgehoben und die wässerige ausgeäthert. Der Aether war aber im Gegensatz zur gelben benzolischen Schicht braunrot gefärbt; aus diesem Grunde wurden die beiden Auszüge nicht vereinigt. In der benzolischen Schicht waren 0,432 gr, in der ätherischen 0,522 gr Öl enthalten.

Die vom gelben Niederschlag abgesaugte benzolische Lösung wurde zersetzt und die getrocknete benzolische Schicht zuerst auf dem Wasserbade, dann im Exsikkator über A-Kohle eingedunstet. Es schied sich zuerst ein braunes Öl ab, dann entstanden kleine Kristalle, die durch anhaftendes Öl braun gefärbt waren. Sie zeigten einen Schmelzpunkt von 87°—92°. Im ganzen wurden aus der abgesaugten Lösung 0,435 gr Substanz erhalten, in denen aber nicht das gesuchte Entmethylenierungsprodukt vorlag.

III. Piperidide.

1. Darstellung und Spaltung des Piperidids der Piperonylsäure.



Darstellung der Piperonylsäure.

Zuerst wurde versucht, die Piperonylsäure nach der Methode von Fittig und Mielch[1]) durch erschöpfende Oxydation von Piperonal mit Kaliumpermanganat zu erhalten. Gegen Ende der Umsetzung wurden neben etwas unverändertem Piperonal nur Spuren von Piperonylsäure erhalten, der Rest war bis zur Kohlensäure aufoxydiert worden. Darauf wurde die gleiche Oxydation mit der theoretischen Menge Kaliumpermanganat versucht, aber das Piperonal wurde nur zum kleinsten Teile zur Säure oxydiert.

In guter Ausbeute wurde die Säure schließlich nach der Methode erhalten, die St. v. Kostanecki und J. Tambor[2]) für die Darstellung der Veratrumsäure angeben. Zu einer Lösung von Kaliumhypobromit, bereitet durch Eintragen von 20 gr Brom in gekühlte Kalilauge (28 gr KOH in 200 ccm H_2O) werden 20 gr Piperonal gegeben. Unter kräftigem Turbinieren wurde nun 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von etwas unverändertem Aldehyd abfiltriert, etwas Bisulfit zugesetzt und mit Salzsäure die Piperonylsäure ausgefällt. Umkristallisiert wurde aus Alkohol. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkte 227°.

Darstellung des Piperidids über das Säurechlorid.

Zuerst wurde versucht, das Säurechlorid der Piperonylsäure mit handelsüblichem Thionylchlorid oder mit Phosphorpentachlorid zu erhalten; ein genügend reines Chlorid entstand aber erst, als das Thionylchlorid vorher durch Vakuumdestillation

[1]) Fittig und Mielch, A. **152** 40.

[2]) St. v. Kostanecki und J. Tambor, B. **39** 4022.

mit der gleichen Menge Leinöl gereinigt worden war. 18 gr Säure wurden mit 54 ccm gereinigtem Thionylchlorid solange auf dem Wasserbade erwärmt, bis die Säure in Lösung gegangen war. Der Überschuß an Thionylchlorid wurde auf dem Wasserbade abdestilliert, zuerst bei normalem Druck, dann im Vakuum.

Das Piperonoylchlorid wurde dann in Aether gelöst und mit einer ätherischen Lösung von 2 Molen Piperidin versetzt. Das ausgeschiedene Piperidinhydrochlorid wurde abfiltriert, das ätherische Filtrat mit zweifach normaler Natronlauge und dann mit verdünnter Salzsäure gewaschen, getrocknet und der Aether abdestilliert. Das zurückgebliebene Piperidid erstarrte erst nach zweimaliger Destillation im Vakuum. Siedepunkt 227°—229°/14 mm. Die farblose Kristallmasse hatte einen Schmelzpunkt von 50°, während H. Staudinger und H. Schneider[1]) einen Schmelzpunkt von 45° angeben.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

Zur Entmethylenierung wurde zunächst ein Versuch mit 3 Molen Aluminiumbromid angesetzt und das Gemisch in bekannter Art (erste Methode) 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt konnte keine kristalline Verbindung, weder eine alkalilösliche noch eine alkaliunlösliche, isoliert werden.

Es wurde dann die zweite Methode angewandt und 1,02 gr Piperidid in 25 ccm Benzol mit 4,7 gr Aluminiumbromid (ca. 4 Mole) in 35 ccm Benzol umgesetzt. Zuerst fiel ein gelblicher Niederschlag aus, der sich aber sofort zu lösen schien. Dann setzte sich an der Wandung des Kolbens ein orangeroter Schleim ab. Nach einer Viertelstd. wurde die Lösung abgesaugt, der Rückstand mit 25 ccm Benzol gewaschen und mit weiteren 35 ccm Benzol 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Über 50 % der angewandten Gewichtsmenge Piperidid fanden sich in der abgesaugten Lösung, konnten jedoch nicht mehr fest erhalten werden. Der Kolbeninhalt wurde mit Salzsäure zersetzt, und dann ausgeäthert. Im Aether befanden sich 0,03 gr einer alkalilöslichen Substanz, die bei 85° unter Zersetzung schmolz, sowie 0,07 gr eines alkalilöslichen roten Öls, in dem gelbe Kristalle vom Schmelz-

[1]) H. Staudinger und H. Schneider, B. **56** 704.

punkte 205° eingebettet waren. Aus der salzsauren Schicht kristallisierten 0,18 gr einer farblosen Verbindung aus, die bei 186°—186,5° schmolz, alkali- und carbonat-löslich war, eine positive Stickstoffprobe gab und mit Ferrichlorid die grüne Färbung der Brenzcatechinderivate lieferte.

7,483 mg ergaben 0,384 ccm N_2, t = 24°, p = 757 mm a)
6,624 mg „ 0,348 ccm N_2, t = 22,5°, p = 748,5 mm b)

$C_{12}H_{15}O_3N$ . . berechnet: 6,34% N
gefunden: 5,91% N a)
5,98% N b)

Nach diesen Reaktionen und nach dem Resultat der Analyse lag das Piperidid der Protocatechusäure vor.

Bei einem zweiten Versuch wurden 0,8166 gr Piperidid in 20 ccm Benzol mit 3 gr Aluminiumbromid (ca. 3 Mole) in 20 ccm Benzol wie vorher umgesetzt. In der abgesaugten benzolischen Lösung waren 0,322 gr Substanz vorhanden, die sich aber wiederum nicht kristallisieren ließen. Gewaschen wurde mit 25 ccm Benzol, dann wurde mit 40 ccm Benzol 4 Stdn. erhitzt. An Dioxykörper wurden diesmal 0,251 gr erhalten, neben 0,118 gr des vorher erwähnten alkaliunlöslichen Öls. Die Ausbeute an Entmethylenierungsprodukt betrug also 32,5% d. Th. Ein Mischschmelzpunkt des Dioxykörpers mit synthetisch hergestelltem Protocatechusäurepiperidid ergab keine Depression. Die gewünschte Spaltung war also eingetreten.

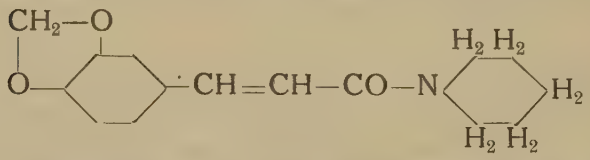
Darstellung von Protocatechusäurepiperidid.

Zu einer gutgekühlten Lösung von 5 gr Protocatechusäure[1]) in 58 ccm normaler Natronlauge (2 Mole) wurden 3,5 gr = 3,1 ccm Chlorkohlensäureäthylester gegeben und das Ganze gut durchgeschüttelt. Der Ester verschwand sehr rasch. Nach Zusatz von weiteren 29 ccm normaler Natronlauge (1 Mol) wurden nochmals 3,5 gr Ester hinzugefügt und solange geschüttelt, bis auch dieser ganz verschwunden war. Beim Ansäuern fiel ein voluminöser farbloser kristallinischer Niederschlag aus. Dieser wurde in 30 ccm heißem Aceton gelöst, die Lösung durch wenig Tierkohle geklärt und das Filtrat bis zur eben beginnenden Trübung mit

[1]) E. Fischer, B. **41** 2881; Francis und Nierenstein, A. **382** 202.

heißem Wasser versetzt. 7 gr der so erhaltenen Säure, über Phosphorpentoxyd scharf getrocknet und fein verrieben, wurden mit 7 gr schnellgepulvertem Phosphorpentachlorid ($1^1/_4$ Mole) in einem Kölbchen gut vermischt; dann wurde das Gemisch zuerst auf dem Wasserbade, schließlich noch einen Augenblick über freier Flamme erwärmt, bis alles zu einer klaren Flüssigkeit geschmolzen war. Beim Abkühlen erstarrte die Masse sofort. Nachdem das Phosphoroxychlorid durch Erwärmen im Vakuum verjagt war, wurde der feste Rückstand mit 30 Teilen hochsiedendem Ligroin aufgenommen, dann wurde vom ungelösten Phosphorpentachlorid abfiltriert. Die Ligroinlösung wurde nun im Vakuum eingedampft, da das Säurechlorid nicht auskristallisierte. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und mit einer benzolischen Lösung von 2 ½ Molen Piperidin (bezogen auf 1 Mol Säurechlorid) versetzt. Darauf wurde vom ausgeschiedenen Piperidinhydrochlorid abfiltriert und das Filtrat zweimal schnell mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der salzsauren Lösung, die beim zweiten Ausschütteln entstand, sowie aus der benzolischen Schicht kristallisierte der freie Dioxykörper aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigte er einen Schmelzpunkt von 187,5°. Er ist praktisch unlöslich in Benzol, dagegen leicht löslich in Alkohol, besonders in der Hitze.

2. Darstellung und Spaltungsversuch von Methylen-kaffeesäure-piperidid.



Zur Darstellung des Piperidides wurde erst die Säure hergestellt. Aus dieser dann das Chlorid und das Piperidid.

Darstellung der Säure.

Zuerst wurde versucht, die Methylenkaffeesäure nach Perkin[1]) zu erhalten. Ein Gemisch von 5 Teilen Piperonal, 3 T. Natriumacetat und 6 T. Essigsäureanhydrid wurden 6 Stdn. am

[1]) F. M. Perkin, Soc. **59** 152; C. Lorenz, B. **13** 757.

Rückfluß erhitzt. Das Produkt erstarrte beim Abkühlen zu einem braunen Kuchen. Dieser wurde mit verdünnter Natronlauge behandelt und die Lösung dann angesäuert. Die Methylenkaffeesäure wurde in farblosen Flocken vom Schmelzpunkte 232° erhalten, jedoch mit schlechter Ausbeute. Daraufhin wurde versucht[1]), die Ausbeute durch Darstellung der Säure aus 4 gr Piperonal, 3,5 gr Malonsäure und 2,5 ccm Eisessig zu verbessern. Nach 10stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde jedoch auch mit dieser Methode keine bessere Ausbeute erzielt. Als sehr gut erwies sich folgende Vorschrift.[2]) 15 gr Piperonal und 1,2 gr Malonsäure wurden mit einem Molgewicht (berechnet auf 1 Mol Malonsäure) 8%igem alkoholischem Ammoniak übergossen. Der Alkohol wurde auf dem lebhaft siedenden Wasserbade vertrieben und der Rückstand 2 Stdn. im siedenden Wasser erhitzt. Darauf wurde in heißem Wasser gelöst und die Säure mit verdünnter Schwefelsäure gefällt und abfiltriert. Umkristallisiert wurde aus verdünntem Alkohol.

Darstellung des Säurechlorids und Piperidids.

Da die Scholtz'sche Methode der Darstellung des Säurechlorids[3]) mit Phosphorpentachlorid gänzlich unbefriedigend war, so wurde, wie auch beim Piperonylsäurechlorid, mit reinstem Thionylchlorid gearbeitet und das Chlorid so in genügend reiner Form und guter Ausbeute erhalten. Es wurde in Aether gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Piperidin umgesetzt. Das so erhaltene Piperidid bildete farblose Kristalle vom Schmelzpunkte 80°.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

Zu einer Lösung von 3,5 gr Aluminiumbromid (3½ Mole) in 20 ccm Benzol wurde eine Lösung von 0,968 gr obigen Piperidids in 20 ccm Benzol gegeben. Es fiel sofort ein gelber Niederschlag aus, der sich als Schleim an der Wand des Gefäßes festsetzte. Nach 10 Minuten wurde vom Niederschlag abgesaugt (Lösung A), der Rückstand mit 25 ccm Benzol gewaschen und mit weiteren

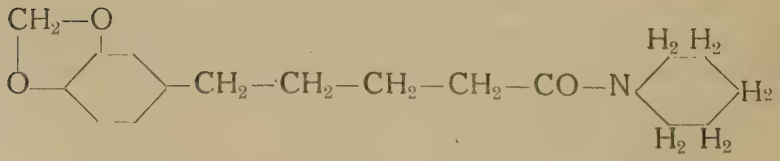
[1]) Piccinini, C. **1904** I 880.
[2]) E. Knoevenagel, B. **31** III 2608.
[3]) M. Scholtz, B. **28** 1196.

40 ccm Benzol 1 Stde. am Rückfluß erhitzt. Nach 3 stündigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt zuerst in der Kälte und dann auf dem Wasserbade mit verdünnter Salzsäure zersetzt. Dann wurde die benzolische Schicht abgetrennt und mit normaler Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der alkalischen Schicht wurden durch Ansäuern mit Salzsäure 0,44 gr öliges Produkt erhalten. Beim Abdampfen der benzolischen Lösung blieben 0,136 gr eines gelben alkaliunlöslichen Öls zurück.

Eine Probe des alkalilöslichen Öls wurde mit Acetanhydrid und Natriumacetat 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, und dann so oft mit absolutem Methanol abgedampft, bis der Geruch nach Essigsäure verschwunden war. Das so erhaltene tiefrotbraune Öl war jedoch auch vollkommen alkalilöslich und verhielt sich bei den Umkristallisierungsversuchen genau wie das Ausgangsmaterial. Darauf wurde versucht, etwa verseiftes Piperidid (Carbonsäure) mit Natriumbicarbonatlösung durch mehrstündiges Schütteln aus dem gleichen alkalilöslichen Öl auszuziehen, aber mit gleichfalls negativem Erfolge. Es ging jedesmal ein sehr kleiner Teil in Lösung, der sich aber in nichts von dem Ausgangsprodukt unterschied. Die abgesaugte Lösung A wurde genau wie das Reaktionsprodukt aufgearbeitet. Hier wurden erhalten: 0,357 gr alkalilösliches und 0,429 gr alkaliunlösliches Öl. Die alkalilöslichen Auszüge (aus der abgesaugten Lösung A sowie aus dem Reaktionsgemisch) sind beide stickstoffhaltig, und scheinen, ihrem Verhalten nach zu urteilen, die gleichen Produkte zu sein.

Alles in allem wurden also 1,362 gr Substanz erhalten, das sind also 0,394 gr mehr, als überhaupt angewandt wurden, dagegen nicht das gesuchte Entmethylenierungsprodukt.

3. Darstellung und Spaltungsversuch von Tetrahydropiperin.



Darstellung und Reinigung.

12,5 gr Piperin[1]) wurden in 200 ccm Alkohol gelöst, dem etwa 10 ccm 20%ige Salzsäure zugesetzt waren. Diese Lösung wurde in zwei Teilen katalytisch hydriert. Der erste Teil wurde mit Platinoxyd als Katalysator zuerst 6 Stdn. bei + 8° mit Wasserstoff ohne Überdruck geschüttelt, und als dann kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde, weitere 5 Stdn. bei + 35°. Es wurde 1 Liter Wasserstoff aufgenommen (berechnet 0,98 L.).

Der zweite Teil wurde mit einer größeren Menge Katalysator sofort bei + 35° geschüttelt. In 45 Minuten waren 1,05 Liter Wasserstoff aufgenommen. Die reduzierten Lösungen wurden vereinigt und filtriert; dann wurde der Alkohol mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert, der Aether getrocknet und abdestilliert. Das zurückgebliebene hellgelbe Öl ging bei der darauffolgenden Vakuumdestillation bei 210°/14 mm über. Da es mit Schwefelsäure eine starke rote Halochromie zeigte, wurde es nochmals nachhydriert, wobei es noch 30 ccm Wasserstoff aufnahm. Auch nach einer nochmaligen Vakuumdestillation war die Halochromie noch vorhanden.

Es wurde nun versucht, das erhaltene Tetrahydropiperin über sein Hydrochlorid zu reinigen. Zu diesem Zwecke wurde eine Probe in Aether gelöst, und dann Chlorwasserstoff eingeleitet. Es fiel ein gelbes Öl aus, aus dem sich im Laufe eines Tages gelbe Kristalle ausschieden. Diese zeigten nach dem Abpressen auf Ton einen Schmelzpunkt von 65°—69°. Um die Base wieder in Freiheit zu setzen, wurden sie mit warmer, verdünnter Ammoniaklösung behandelt. Die Lösung wurde dann ausgeäthert getrocknet und der Aether verdampft. Das zurückgebliebene Öl zeigte jedoch die gleiche Halochromie wie das Ausgangsprodukt.

Nun wurde versucht, die Halochromie durch Spaltung in die zu Grunde liegende Säure und Umkristallisation derselben zu beseitigen. 7 gr Tetrahydropiperin wurden in Analogie zu Fittig und Mielch[2]), die Piperin verseiften, mit 7 gr Ätzkali in 35 ccm Alkohol 22 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten

[1]) W. Borsche, B. **44** 2942.

[2]) Fittig und Mielch, A. **152** 27.

kristallisierte das farblose Kaliumsalz der Piperhydronsäure aus. Dieses wurde abfiltriert, mit Aether gewaschen und in möglichst wenig Wasser gelöst. Durch Ansäuern und Abfiltrieren wurde die freie Säure erhalten. Sie wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und bildete dann farblose Blättchen vom Schmelzpunkte 95°. Diese gaben aber noch immer eine, wenn auch etwas schwächere Halochromie, die sich weder durch Oxydation mit Permanganat, noch durch Kochen mit Tierkohle wegschaffen ließ. Im Gegensatz zur Piperinhalochromie, die einen intensiv gelben Ablauf hatte, war die Halochromie dieser Säure viel weniger intensiv. Zuerst war keine Ablauffarbe vorhanden, nach einiger Zeit war sie nur ganz schwach rosa.

Die Piperhydronsäure wurde nochmals umkristallisiert und zeigte nachher einen Schmelzpunkt von 96°; 2° vor dem Schmelzpunkt trat Sinterung ein. Aus dieser gereinigten Säure wurde nun wieder das ursprüngliche Piperidid hergestellt. Aus 2,9 gr Säure wurde mit 10 ccm reinstem Thionylchlorid das Säurechlorid hergestellt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum bei 100° wurde der ölige Rückstand im Aether gelöst und die Lösung mit einer ätherischen Lösung von 3 gr Piperidin versetzt. Das ausgefallene Piperidinhydrochlorid wurde abfiltriert und das Filtrat gründlich mit Wasser, Salzsäure und Natronlauge gewaschen. Dann wurde der Aether getrocknet und abgedampft, zuletzt bei 100° im Vakuum. Das zurückgebliebene Öl war jetzt, im Gegensatz zu früher und den Literaturangaben, geruchlos und erstarrte nach ca. 18 Stdn. Das so erhaltene Tetrahydropiperin bildete strahlige, schwachgelbe Kristalle vom Schmelzpunkte 44°—46°, während Borsche, Skita und Franck es als Öl von unangenehm basischem Geruch beschreiben.

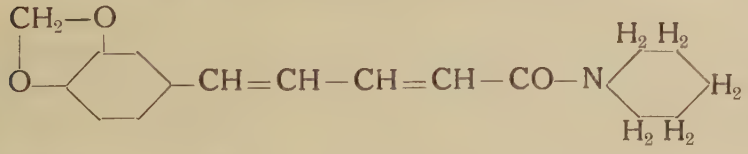
Die Halochromie war jedoch noch vorhanden, wenn auch viel schwächer als im Anfang. Alle weiteren Versuche diese zu beseitigen, z. B. durch katalytische oder Amalgamreduktion von Piperinsäure, scheiterten ebenfalls. Augenscheinlich wirkt schon die Schwefelsäure dehydrierend.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

Zu einer Lösung von 3,8 gr Aluminiumbromid (3 Mole) in 25 ccm Benzol wurde eine Lösung von 1,029 gr Tetrahydropiperin in 15 ccm Benzol gegeben. Es fiel sofort ein gelbes Öl aus. Von dem Öl wurde abgesaugt (Lösung A); dann wurde das Öl mit 25 ccm Benzol gewaschen und mit weiteren 35 ccm frischem Benzol 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Hierbei entwich Bromwasserstoff. Nach dem Abkühlen wurde dem Reaktionsgemisch Wasser zugesetzt und dann mit Salzsäure angesäuert. Es schied sich ein gelbes alkalilösliches Öl ab, das sich jedoch beim Erhitzen am Rückfluß löste. Die benzolische Schicht wurde abgetrennt, die saure Schicht nochmals mit Benzol ausgezogen; dann die vereinigten Auszüge mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Benzols wurden so 0,571 gr alkalilösliches Öl erhalten.

Die abgesaugte benzolische Lösung A wurde mit wässriger Säure versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Die trockene benzolische Schicht war farblos, färbte sich aber beim Abdampfen auf dem Wasserbade gelb. Es wurden 0,415 gr teilweise alkalilösliches Öl erhalten. Weder aus dem Reaktionsprodukt, noch aus dem, aus der Lösung A erhaltenen Öl, konnte das gesuchte Entmethylenierungsprodukt erhalten werden.

4. Darstellung und Spaltungsversuch von Piperin.



Darstellung.

Zu Kalkmilch[1]), bereitet aus 400 gr Kalk, wurden 200 gr feinst gemahlener Pfeffer gegeben, die Mischung kurz zum Sieden erhitzt und die schlammige Masse möglichst schnell im Vakuum zur Trockne gedampft. Der trockene Rückstand wurde fein gepulvert und im Soxleth mit Aether extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieben Kristalle von Piperin zurück

[1]) Cazeneuve, Caillot, J. **1877** 891.

die in ein Öl eingebettet waren. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und Benzol/Ligroin wurde das Piperin in Form schwach gelblicher Kristalle vom Schmelzpunkte 128° erhalten.

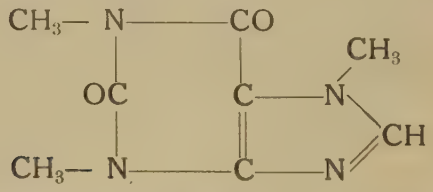
Einwirkung von Aluminiumbromid.

Zur Orientierung wurde Piperin mit nur einem Mol Aluminiumbromid in Benzol 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Zersetzen mit Salzsäure und nachfolgendem Aufarbeiten konnten aber nur Spuren eines alkalilöslichen Körpers erhalten werden. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes war schmierig und alkaliunlöslich.

Daraufhin wurde Piperin mit einem Mol Aluminiumbromid in Benzol 14 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Beim Aufarbeiten wurden auch hier die gleichen harzigen Produkte erhalten. Das gesuchte Entmethylenierungsprodukt konnte nicht isoliert werden.

IV. Alkaloide.

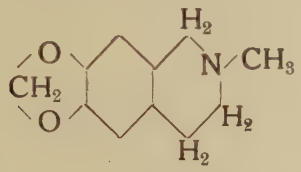
1. Versuch der Spaltung von Kaffeïn.



4 gr Aluminiumbromid (4 Mole) wurden in 25 ccm Benzol gelöst, und eine Lösung von 0,572 gr Kaffeïn in 50 ccm Benzol zugegeben. Es entstand sofort eine milchig-weiße Trübung. Dann wurde, ohne vorher abzusaugen, 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt, wobei sich das Aussehen der Lösung nicht im geringsten veränderte. Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, die benzolische Schicht abgehoben, getrocknet und verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde zu dem aus dem Extrakt (siehe weiter unten) erhaltenen Produkt hinzugefügt. Die saure Schicht wurde sodaalkalisch gemacht und das Ganze auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Nachdem die Masse nun 5 Stdn. bei 115° getrocknet worden war, wurde fein pul-

verisiert und 3 Tage lang in Soxleth mit Benzol extrahiert. Nach dem Abdampfen des Benzols wurden so 0,519 gr Kaffeïn vom Schmelzpunkte 232,5° erhalten. Das Ausgangsmaterial zeigte einen Schmelzpunkt von 233°. Ein Mischschmelzpunkt ergab keine Depression. Es war also keine Spaltung eingetreten.

2. Darstellung und Spaltungsversuch von Hydrohydrastinin.



5 gr Hydrastininhydrochlorid wurden in 35 ccm Wasser gelöst und mit Palladium auf Bariumsulfat als Katalysator hydriert. Es wurden innerhalb eines Zeitraumes von 34 Stdn. bei +20° 490 ccm Wasserstoff absorbiert; theoretisch hätten ca. 495 ccm Wasserstoff aufgenommen werden müssen. Dann wurde filtriert, alkalisch gemacht, ausgeäthert und der Aether verdampft. Das so erhaltene Produkt wurde durch zweimaliges Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Alkohol gereinigt und bildete dann strahlige farblose Kristalle vom Schmelzpunkte 62°.

Eine zweite Probe Hydrastininhydrochlorid (5 gr) wurde in Wasser aufgelöst, mit Salzsäure versetzt und mit ca 70 gr 3%igem Natriumamalgam reduziert. Aufgearbeitet und gereinigt wurde wie oben angegeben.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

1. Versuch.

2,34 gr Aluminiumbromid (2½ Mole) wurden in 20 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0,669 gr Hydrohydrastinin in 15 ccm Benzol versetzt. Es fiel sofort ein rot-gelber Niederschlag aus, der sich zusammenballte und an der Wandung des Gefäßes festsetzte. Dann wurde vom Niederschlag abgesaugt (Lösung A), der Rückstand mit 20 ccm Benzol ge-

waschen und mit weiteren 25 ccm Benzol $2^1/_4$ Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die abgesaugte Lösung A wurde mit Natronlauge zersetzt und dann ausgeäthert. Es war jedoch schon eine Spaltung eingetreten, da sich die alkalische Schicht schnell tiefbraun färbte. Es wurden hier 0,31 gr eines alkaliunlöslichen Produktes isoliert, das sich jedoch nicht durch Animpfen mit dem Ausgangspunkt zur Kristallisation bringen ließ.

Der Kolbeninhalt wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Im benzolischen Auszug waren 0,14 gr eines rotbraunen, alkaliunlöslichen Öls. Die saure Schicht wurde mit Natronlauge annähernd neutralisiert, mit überschüssiger Natriumbicarbonatlösung versetzt und dann auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde fein pulverisiert und dann 10 Stdn. mit Benzol extrahiert. Aus dem benzolischen Extrakt schieden sich beim Eindampfen Kristalle vom Schmelzpunkte 140^0—180^0 ab, die jedoch stark mit Öl durchsetzt waren. Es wurden jedoch insgesamt nur 0,054 gr Substanz erhalten. Die ganze Umsetzung wurde in Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

2. Versuch.

2,81 gr Aluminiumbromid ($2^1/_2$ Mole) wurden in 20 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0,81 gr Hydrohydrastinin versetzt. Nachdem wie oben abgesaugt und gewaschen worden war, wurde der benzolfeuchte Rückstand 4 Minuten auf dem siedenden Wasserbade erhitzt und dann mit wenig Salzsäure zersetzt. Nach einigen Stunden wurde ausbenzolt, die saure Schicht mit Natronlauge annähernd neutralisiert, mit Natriumbicarbonatlösung gefällt, der Niederschlag abfiltriert (Filtrat A) und im Exsikkator getrocknet. Durch Extraktion konnten jedoch aus diesem Rückstand nur 0,048 gr Substanz erhalten werden. Die wässrige Lösung dieser Substanz dunkelte schnell nach. Mit Ferrichloridlösung gab sie nach ganz schwachem Ansäuern eine intensiv grüne Färbung; diese schlug beim Versetzen mit Bicarbonatlösung nach violett, mit Sodalösung nach rot um.

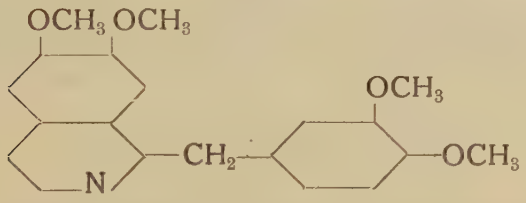
Das Filtrat A wurde ausbenzolt. Das Benzol wurde zwar schwach gelb gefärbt, jedoch wurden nur 0,019 gr Substanz aufgenommen.

3. Versuch.

Es wurde nun noch versucht, das Spaltungsprodukt in Form seines Dimethyläthers zu isolieren. In analoger Weise wurden 0,964 gr Hydrohydrastinin mit 3,36 gr (2½ Mole) Aluminiumbromid umgesetzt. Nach dem Waschen wurde mit 15 ccm Benzol 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt, dann das Benzol abgegossen und der Rückstand mit etwas Salzsäure zersetzt. Nun wurde 1,7 ccm Dimethylsulfat zugegeben und unter stetigem Umschütteln langsam Natronlauge einfließen gelassen, bis das Aluminium als Hydroxyd ausgefallen war. Darauf wurden weitere 1,7 ccm Dimethylsulfat zugesetzt und langsam mehr Natronlauge zufließen gelassen, bis die Lösung wieder klar geworden war. Nach halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde ausgeäthert. Der Aether hinterließ beim Verdampfen nur Spuren von Rückstand, der jedoch zum Teil auch noch ölig war.

Der Hauptteil des Reaktionsproduktes scheint in dem in Versuch 1 erwähnten rotbraunen alkaliunlöslichen Öl vorzuliegen. Das gesuchte Entmethylenierungsprodukt konnte nicht erhalten werden, auch nicht in Form seines Dimethyläthers (Versuch 3).

3. Spaltung von Papaverin.



2,5 gr Aluminiumbromid (4 Mole) wurden in 20 ccm Benzol gelöst und eine Lösung von 0,81 gr Papaverin in 40 ccm Benzol zugegeben. Es wurde von dem sofort entstandenen farblosen Niederschlage abgesaugt; der Rückstand wurde mit 10 ccm Benzol gewaschen und mit 25 ccm frischem Benzol wie üblich 4 Stdn. in Stickstoffatmosphäre erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis und verdünnter Schwefelsäure zersetzt und dann 10 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde abgesaugt und der feste Rückstand vorsichtig mit Methanol auf dem Wasserbade erhitzt und die Lösung sofort filtriert. Das Filtrat wurde

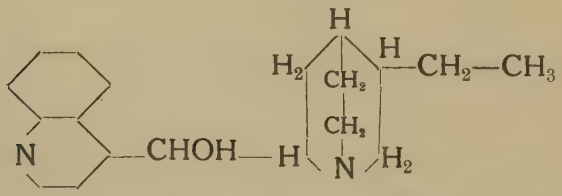
dann bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft. Es wurden so 0,863 gr kristallinisches Sulfat erhalten. Dieses fing bei 60° an zu sintern und zersetzte sich bei ca. 95°—100° unter Aufschäumen. Die wässrig-methyl-alkoholisch-salzsaure Lösung gab mit Bariumchloridlösung einen Niederschlag von Bariumsulfat; die alkoholische Lösung gab mit Ferrichloridlösung eine violettrote, mit Alkali eine violette Farbe. Durch Natronlauge wurde aus der methylalkoholisch-wässrigen Lösung eine farblose Verbindung ausgeschieden, die sich in überschüssiger Lauge mit sehr schnell nachdunkelnder brauner Farbe löste. Aus der wässrigen Lösung schieden sich beim Zusatz von Natriumbicarbonatlösung farblose Flocken aus, die ebenfalls schnell nach violett hin nachdunkelten.

Das Sulfat war in Wasser schwer löslich, in Methylalkohol in der Kälte mässig und in der Hitze gut. Die Reaktionsprodukte aus 2 Umsetzungen wurden analysiert.

3,070 mg ergaben 1,550 mg AgJ a)
3,328 mg „ 1,780 mg AgJ b)
gefunden . . . 3,225 % $-CH_3$ a)
„ . . . 3,416 % $-CH_3$ b)
berechnet . . . für ein $-OCH_3$ . . . 3,795 % $-CH_3$
„ „ zwei $-OCH_3$ . . . 7,33 % $-CH_3$

es lag also Monomethyl-papaverolinsulfat vor. Berechnet auf dieses, wurde eine Ausbeute von 92,7 % d. Th. erhalten.

4. Spaltung von Hydrochinin.



2,2 gr Aluminiumbromid (3 Mole) wurden in 20 ccm Benzol gelöst und eine Lösung von 0,894 gr Hydrochinin in 23 ccm Benzol zugegeben. Es fiel sofort ein schwach gelblicher Niederschlag aus, von dem jedoch nicht abgesaugt wurde. Nach 4-stündigem Erhitzen war der Niederschlag ganz farblos geworden.

Die Aufarbeitung wurde in teilweiser Analogie zu der von Oberlin[1]) angegebenen Vorschrift durchgeführt. Der Kolbeninhalt wurde mit 135 ccm Wasser zersetzt, dann 4,45 ccm Schwefelsäure (1 : 1) zugegeben, das Benzol abgetrennt, die saure Schicht nochmals ausgeäthert und dann auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit einer alkoholischen Lösung von 1,26 gr Pikrinsäure (2 Mole) versetzt. Das ausgefallene gelbe Pikrat wurde abfiltriert, mit Alkohol und Aether gewaschen und dann durch Schütteln mit Salzsäure und Aether wieder zersetzt. In die so erhaltene Lösung des Hydrocupreïnhydrochlorids wurde unter Turbinieren langsam Natronlauge einfließen gelassen, bis der entstehende Niederschlag sich nur noch langsam löste. Dann wurde stärker gerührt und schnell ein Überschuß von Natronlauge zugegeben, sodaß der intermediär entstandene Niederschlag sofort wieder gelöst wurde. Darauf wurde das Reaktionsprodukt durch Versetzen der alkalischen Lösung mit konzentrierter Ammonchloridlösung ausgefällt und dann abfiltriert. Das Produkt zersetzte sich unter Braunfärbung von ca. 175° ab. Berechnet auf Hydrocupreïn wurde eine Ausbeute von ca. 83% d. Th. erhalten. Das Produkt gab in wässrig-alkoholischer Lösung mit Ferrichloridlösung die angegebene Braunfärbung. Eine Zeisel'sche Methoxylgruppenbestimmung ergab ein vollkommen negatives Resultat. Die gewünschte Spaltung war also eingetreten.

V. Sonstige Verbindungen.

1. Spaltung von Piperonal.

1 gr Piperonal wurde nach der ersten Methode mit 3½ Molen Aluminiumbromid in 53 ccm Benzol 4 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Aufarbeiten wurden jedoch nur 0,134 gr Protocatechualdehyd vom Schmelzpunkte 148° erhalten.

Nun wurde die zweite Methode angewandt. Eine Lösung von 3,5 gr Aluminiumbromid (3 Mole) in Benzol wurde mit einer benzolischen Lösung von 0,65 gr Piperonal versetzt. Es wurde von dem entstandenen Niederschlage abgesaugt (Lösung A), der Rückstand mit Benzol gewaschen und dann mit frischem Benzol

[1]) Oberlin, B. d. pharm. Ges. **265**, 256—73.

am Rückfluß erhitzt. Im Reaktionsprodukt fanden sich nach der Aufarbeitung 0,29 gr = 48,5% Protocatechualdehyd nebst einem bräunlichen alkaliunlöslichen Öl.

Aus der Lösung A konnten weitere 0,104 gr = 17,5% Protocatechualdehyd isoliert werden.

Es wurden also insgesamt 0,394 gr Dioxykörper erhalten, das sind 66% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser hatte der Aldehyd einen Schmelzpunkt von 148°—149°. Pfeiffer und Ochiai[1]) erhielten bei der gleichen Umsetzung 49% d. Th.

Ein Mischschmelzpunkt mit Protocatechualdehyd vom Schmelzpunkte 153° ergab keine Depression.

2. Darstellung und Spaltung von 1-Methoxy-2,4-dinitronaphthalin.

Darstellung des Ausgangsmaterials.

23,4 Teile 1-Oxy-2,4-dinitro-naphthalin[2]) wurden mit 24,2 Teilen Dimethylanilin und 19 Teilen p-Toluol-sulfochlorid 4 Stdn. unter Rühren auf 80°—85° erhitzt. Die dann klare dunkelbraune Schmelze wurde mit Alkohol angerieben. Es schieden sich gelbgrüne Kristalle des 1-Chlor-2,4-dinitro-naphthalins ab. Aus Methanol umkristallisiert hatten sie einen Schmelzpunkt von 142°.

Eine Lösung von 0,432 gr Natrium[3]) in 73 ccm Methanol wurde mit 4,8 gr 1-Chlor-2,4-dinitro-naphthalin versetzt. Sie färbte sich sofort orangerot. Dann wurde kurz auf dem Wasserbade erhitzt; beim Erkalten schieden sich lange Nadeln von 1-Methoxy-2,4-dinitro-naphthalin ab. Durch Zusatz von Wasser wurde etwas Methoxyprodukt abgeschieden, während das entstandene Martiusgelb in Lösung blieb. Umkristallisiert wurde aus Alkohol. Das Produkt bildete grüngelbe Nadeln vom Schmelzpunkte 97°.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,765 gr obigen Produkts wurden mit 2,07 gr Aluminiumbromid (2½ Mole) in 32 ccm Benzol versetzt. Es entstand sofort ein tiefroter Niederschlag. Nun wurde auf dem Wasserbade 4

[1]) P. Pfeiffer und Ochiai, J. pr. **136** 125.
[2]) D. R. P. 199318.
[3]) Fritz Ullmann u. Walter Bruck, B. **41** 3938.

Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Da sich das beim Abdunsten der benzolisch-ätherischen Schicht zurückgebliebene Produkt nach vielen Versuchen nicht umkristallisieren ließ, wurde es mit siedendem Wasser einige Male ausgezogen. Das aus dem wässrigen Auszug beim Erkalten abgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Es erwies sich als 2,4-Dinitronaphthol vom Schmelzpunkte 138°. Ein Mischschmelzpunkt mit einem Produkt der Sammlung ergab keine Depression. Es wurde jedoch nur eine so kleine Menge dieser Substanz erhalten, daß gerade die Schmelzpunkte bestimmt werden konnten. Der Rest blieb harzig. Unter den angewandten Bedingungen scheint also das 1-Methoxy-2,4-dinitro-naphthalin entmethyliert zu werden, jedoch treten in der Hauptsache Nebenreaktionen ein. Bei der Aufarbeitung wurde stets in saurem Medium gearbeitet, um eine Spaltung des Aethers, die in alkalischer Lösung leicht von statten geht, zu verhindern.

3. Darstellung und Spaltungsversuch von 2-Naphthylphenyläther.

Darstellung des Ausgangsmaterials.

20 gr 2-Naphthylamin[1]) wurden diazotiert und die Diazoniumlösung zuerst mit 60 gr verflüssigtem Phenol und dann noch zweimal mit je 20 gr Phenol ausgeschüttelt. Das Phenol färbte sich hierbei tiefbraun. Das Ganze wurde in einem geräumigen Kolben auf dem Wasserbade erhitzt, anschließend bis 230° das Phenol abdestilliert und der Rückstand mit wässriger Kalilauge erwärmt. Der in Kalilauge unlösliche Naphthyläther wurde ausgeäthert, das Phenol und das nebenbei mitentstandene Oxyphenylnaphthalin blieben in Lösung. Der Aether wurde abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 205°—210°/14mm ging der Phenylnaphthyläther als gelbes Öl über, das nach Einstellen in Eis erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol bildete der Aether farblose Nadeln vom Schmelzpunkte 45°.

[1]) O. Hönigschmid, M. **23** 827.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

0,795 gr Aether wurden mit 1,4 gr Aluminiumbromid (1½ Mole) in benzolischer Lösung 4½ Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbte sich sofort braunrot. Nach dem Erkalten wurde mit Salzsäure zersetzt, die benzolische Schicht abgehoben und die saure Lösung ausgeäthert. Die ätherische und benzolische Schicht wurden vereinigt, eingeengt und mit zweifach normaler Natronlauge ausgeschüttelt. Der alkalische Auszug wurde angesäuert, ausgeäthert und der Aether abgedampft. Es blieb kein wägbarer Rückstand. Phenolische Komponenten waren also nicht vorhanden gewesen.

Nach dem Eindampfen der ätherisch-benzolischen Schicht blieb ein braunes Öl zurück, das nach einigen Tagen erstarrte. Es waren 0,82 gr einer zwischen 35°—37° schmelzenden Verbindung. Nach dem Abpressen auf Ton wurden 0,597 gr eines bei 42° schmelzenden Produkts erhalten. Es erwies sich als die unveränderte, etwas verfärbte Ausgangsverbindung. Nach dem Umkristallisieren zeigte sie einen Schmelzpunkt von 45°. Ein Mischschmelzpunkt mit Naphthylphenyläther ergab keine Depression. Eine Spaltung war also nicht eingetreten.

4. Darstellung und Spaltungsversuch von 2-Naphthylallyläther.

Darstellung des 2-Naphthylallyläthers.

30 gr 2-Napthol[1]) wurden in 600 ccm natriumtrockenem Toluol mit der theoretischen Menge Kalium 5 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt, und dann im Kohlendioxydstrom erkalten lassen. Der gebildete Niederschlag von 2-Naphtholkalium wurde abfiltriert, gründlich mit Petroläther gewaschen und in einer Trockenpistole getrocknet. Das getrocknete 2-Naphtholkalium wurde mit der theoretischen Menge Allylbromid[2]) in Aceton vermischt und schwach auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wurde das Aceton abgedampft, der Rückstand mit Aether aufgenommen, und zuerst mit Wasser, dann mit zweifach normaler Natronlauge gründlichst gewaschen. Darauf wurde mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt und der Aether mit Natriumsulfat getrocknet. Nach

[1]) S. Tijmstra Bz. und B. G. Eggink, B. **39** 14.
[2]) L. Claisen, B. **45** 3158.

dem Abdunsten des Aethers blieb der Allyl-naphthyläther als rotes Öl zurück. Von einer weiteren Reinigung wurde abgesehen, da sich der Aether bei der Vakuumdestillation bekanntlich größtenteils in Allylnaphthol umlagert.

Einwirkung von Aluminiumbromid.

1,005 gr Allyläther wurden in 26 ccm Benzol mit 2,25 gr Aluminiumbromid (1½ Mole) versetzt. Es schied sich sofort ein tiefrotbraunes Öl ab. Nach 4 stündigem Erhitzen am Rückfluß wurde mit Salzsäure zersetzt, das Ganze ausgeäthert und der ätherische Auszug mit zweifach normaler Natronlauge ausgeschüttelt. (Lösung A.) Der Auszug wurde getrocknet und der Aether abgedampft. Aus dem zurückgebliebenen alkaliunlöslichen rotbraunen Öl kristallisierte nach zweiwöchentlichem Stehen eine gelbe Verbindung vom Rohschmelzpunkt 200° aus. Nach der Umkristallisation aus Benzol/Ligroin bildete sie feine gelbe Nadeln vom Schmelzpunkte 211°. Es wurden jedoch nur ca. 3 mg erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.

Die alkalische Lösung A wurde mit Salzsäure angesäuert, ausgeäthert und der Aether verdampft. Es blieb 2-Naphthol vom Schmelzpunkte 118° zurück, das durch das Pikrat identifiziert wurde. Die Ausbeute an Naphthol war aber sehr schlecht. Das Hauptreaktionsprodukt war das vorher erwähnte alkaliunlösliche rotbraune Öl.

Lebenslauf.

Am 28. Januar 1912 wurde ich, Walter Loewe, als Sohn des im Jahre 1917 auf dem Felde der Ehre gefallenen Kaufmanns Willy Loewe und seiner Ehefrau Emilie geb. Paun, in Bonn geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Ich besuchte von 1918 ab die Vorschule, von 1921 ab das Städt. Realgymnasium meiner Heimatstadt und verließ es Ostern 1930 mit dem Zeugnis der Reife. Anschließend begann ich im SS. 1930 in Bonn mit dem Studium der Chemie. Ich bestand im Dezember 1931 das erste, im Juni 1933 das zweite Verbandsexamen.

Daran anschließend begann ich unter Leitung von Prof. Dr. Dr. E. h. Paul Pfeiffer die vorliegende Arbeit, die ich im Juni 1935 beendete. Während der letzten drei Semester war ich in der anorganisch-präparativen Abteilung als Hilfsassistent tätig. Tag der mündlichen Prüfung: 29. Oktober 1935.